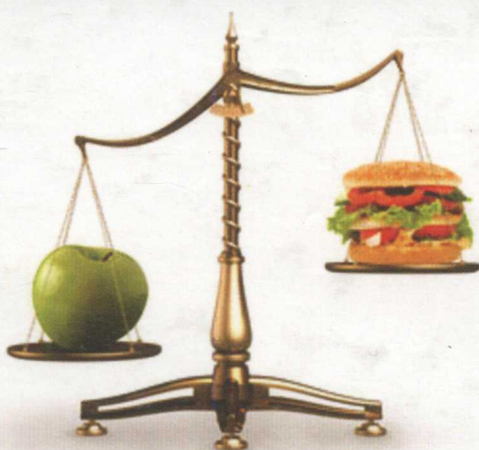


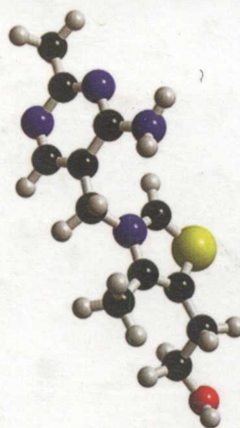
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

Livi GRIB

SINDROMUL METABOLIC: CONSIDERAŢII PATOGENETICE, CLINICE ŞI DIAGNOSTICE

monografie





Chişinău • 2010

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU"

LIVI GRIB

SINDROMUL METABOLIC: CONSIDERAȚII PATOGENETICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE

Monografie

CHIȘINĂU – 2010

Cu titlu de manuscris

Recenzenţi:

Vlada-Tatiana Dumbrava – şef catedră Medicina internă nr. 4 a USMF „Nicolae Testemiţanu", profesor universitar, doctor habilitat în ştiinţe medicale;

Sergiu Matcovschi – şef catedră Medicina internă nr. 5, a USMF „Nicolae Testemiţanu", profesor universitar, doctor habilitat în ştiinţe medicale.

Materialele monografiei au fost examinate şi aprobate pentru editare la şedinţa catedrei Cardiologie, Facultatea Rezidenţiat şi Secundariat Clinic a USMF „Nicolae Testemiţanu" (proces-verbal nr. 2 din 19 februarie 2010), şedinţa Seminarului ştiinţific de profil „Cardiologie, reumatologie" al Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova (proces-verbal nr. 1 din 23 februarie 2010), şedinţa Consiliului metodic central al USMF „Nicolae Testemiţanu" (proces-verbal nr. 2 din 18 martie 2010) şi şedinţa Consiliului de Experţi al Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova (proces-verbal nr. 1 din 26 martie 2010).

Grib, Livi

Sindromul metabolic: consideraţii patogenetice, clinice şi diagnostice : Monografie / Livi Grib. - Ch. : S. n., 2010 (F.E.-P. "Tipogr. Centrală"). - 168 p.

100 ex.

ISBN 978-9975-78-878-6.

612.015.3

G 81

Dedic această carte mentorului meu,
profesor universitar Valeriu Revenco - talentat clinician,
pedagog și savant.

Autorul

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

AD - atriul drept
AF-VII - activitatea factorului VII
AFLS - activitatea fibrinolitică sangvină
apoAI - apolipoproteina AI
apoB - apolipoproteina B
AS - atriul stâng
AU - acidul uric
AVC - accident vascular cerebral
BCV - boală cardiovasculară
CA - circumferință abdominală
CC - circumferință coapsă
CD16+ - killerii naturali (NK)
CD19+ - B-limfocite
CD3+ - T-limfocite totale (generale)
CD4+ - T-helperi
CD8+ - T-supresoare
CD95+ - T-limfocite activate
CEM - cicloergometria
CF - clasă funcțională
CIC - complecși imuni circulatori
CoAt - coeficient de aterogenitate
CPI - cardiopatie ischemică
C-T - cholesterol total
CV - cardiovascular
DE - disfuncția endotelială
DLP - dislipoproteinemie
DZ - diabet zaharat
ECG - electrocardioagramă
EcoCG - ecocardiografie
Fb - fibrinogen
FCC - frecvența contracțiilor cardiace
FE - fracție de ejecție
FR - factor de risc
GB - glicemie bazală
G2h - glicemia la 2 ore de TOTG
GBM - glicemie bazală modificată
HAG - homeostazia alterată a glucozei
Hb - hemoglobină
HbA1c - hemoglobina glicozilată
HDL-C - high density lipoprotein
HG - hiperglicemie
HGB - hiperglicemie bazală
HI - hiperinsulinemie
HIB - hipersinsulinemie bazală
HLP - hiperlipoproteinemie
Ht - hematocrit
HTA - hipertensiune arterială
HTG - hipertrigliceridemie
HVS - hipertrofie ventriculară stângă
IB - insulinemie bazală
I2h - insulinemia la 2 ore de TOTG
ICC - insuficiență cardiacă cronică
Ig - imunoglibuline de clasele G, A, M
IL - interleukină
ILBC - indice leuco-B-celular (leucocite/CD19+)
ILI - indice leucointoxicațional
ILNK - indice leuco-NK-celular (leucocite/CD16+)
ILTC - indice leuco-T-celular (leucocite/CD3+)
IMA - infarct miocardic acut
IMC - indicele masei corporale

Indicele $HOMA_{IR}$	- homeostatic model assessment (HOMA) index
InImReg	- indice imunoreglator (CD4+/CD8+)
IP	- indice protrombinic
IR	- insulinorezistență
LDL-C	- low density lipoprotein
LP(a)	- lipoproteina(a)
MC	- masă corporală
NCEP/ATP-III	- National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
ns	- nesemnificativ (p>0,05)
OA	- obezitate abdominală
ON	- oxid nitric
OV	- obezitate viscerală
PAI-1	- plasminogen activator inhibitor 1
P-C2h	- peptidemia-C la 2 ore de TOTG
P-CB	- peptidemia-C bazală
PM	- postmenopauză
RNG	- reglare normală a glucozei
RVP	- rezistența vasculară periferică
SEC	- Societatea Europeană de Cardiologie
SIV	- sept interventricular
SM	- sindrom metabolic
SNS	- sistem nervos simpatic
SV	- stil de viață
TA	- tensiune arterială
ȚA	- țesut adipos
TAD	- tensiune arterială diastolică
TAG	- toleranță alterată la glucoză
TAS	- tensiune arterială sistolică
ȚAS	- țesut adipos subcutanat
ȚAV	- țesut adipos visceral
TG	- trigliceride
TOTG	- test oral de toleranță la glucoză
VD	- ventricul drept
VS	- ventricul stâng
WHO	- World Health Organization

INTRODUCERE

Sindromul metabolic (SM) este una dintre afecțiunile cele mai complexe ale medicinii interne și la momentul actual reprezintă o problemă importantă și globală de sănătate publică [2, 12, 19, 31]. Multe probleme referitoare la SM mai rămân a fi rezolvate, acesta fiind un concept, o coexistență a FR interrelaționați pentru BCV și DZ. Acești FR includ: dereglările metabolismului glucidic, HTA, DLP cu nivelurile sporite de TG și nivelurile scăzute ale HDL-C, și obezitatea, în special, OA [9, 10, 11]. Astfel, SM este o constelație de FR de origine metabolică, interrelaționați între ei prin diverse mecanisme fiziopatologice de înaltă complexitate și neelucidate completamente până-n prezent, care promovează dezvoltarea BCV aterosclerotice și DZ [31, 36]. A fost demonstrat evident că, împreună cu acești FR, SM are o prevalență înaltă în toată lumea și un caracter epidemic, ceea ce este legat în mare măsură de epidemia mondială de obezitate și DZ. Din cauza riscului sporit nu numai de BCV, ci și de DZ asociat cu SM, sunt necesare urgent strategiile de prevenire a apariției epidemiei mondiale a SM. Cauza fundamentală a SM este încă discutată, iar patogeneza SM mai rămâne în mare parte neclară, oricum se notează importanța IR și OA, asociate cu inflamația de grad mic care este mediată de adipokine, incluzând citokinele prinflamatorii și produsele adipocitelor, așa ca leptina, adiponectina, etc., ce interferează cu semnalul insulinic și activează răspunsul imun și al hemostazei. Studiile ce au drept scop testarea preparatelor de elecție în tratamentul SM sunt actuale și binevenite. Actualitatea problemei este determinată și de prezența multiplelor dovezi ce atestă o legătură importantă între SM și evoluția BCV și DZ prin diferite mecanisme care necesită a fi studiate.

Sub aspectul prevalenței, SM pare a afecta 20-25% din întreaga populație [19], 15% din europeni [26] și 23% din americani [38]. În ce privește HTA, sunt puține date despre prevalența SM în populația hipertensivă și acestea

sunt disconcordante. De fapt, prezența SM la pacienții hipertensivi poate conferi un nivel mai înalt al riscului CV global pentru pacient și justifică o abordare terapeutică mai agresivă. Una dintre cele mai frecvente componente ale SM este HTA [34]. În țările economic dezvoltate HTA afectează 25-35% din populația adultă și 60-70% din populația de peste 70 ani [16, 38]. În 2000, aproximativ 1 miliard din populația globului (26,4% din populația adultă) a fost diagnosticată cu HTA; această cifră poate crește până la 1,5 miliarde către 2025 ca rezultat al îmbătrânirii populației în țările înalt dezvoltate cu o incidență crescută pentru țările în curs de dezvoltare dintre care peste 600 milioane de hipertensivi prezintă risc de evenimente CV, AVC acute și insuficiență cardiacă (IC) [31].

Glucoza bazală modificată (GBM) și toleranța alterată la glucoză (TAG) sunt stadii importante de tulburare a metabolismului glucidic, ce se află între nivelul normal și cel considerat caracteristic pentru DZ [21]. Aproximativ 70-75% din indivizi cu prediabet se includ în caracteristicile SM. Prediabetul are o putere de prezicere a BCV similară cu cea a SM, dar această putere poate fi explicată de FR ce îl acompaniază [18]. Actualmente se constată o creștere dramatică a prevalenței DZ tip 2. Circa 200 de milioane de oameni au DZ tip 2 și 80% din ei mor de complicații CV. Către anul 2030 numărul de adulți cu DZ tip 2 va crește la 366 milioane. Circa 90% de diabetici prezintă exces ponderal sau obezitate [16].

Astăzi în lume mai mult de 1 miliard de oameni au surplus de MC și peste 300 milioane suferă de obezitate. Mai mult decât atât, în apropiatele 2 decenii numărul de astfel de pacienți se poate dubla, fapt ce va duce la o creștere semnificativă a frecvenței evoluției HTA, DZ de tip 2 și BCV, iar durata medie de viață a pacienților cu obezitate e cu 8-10 ani mai scurtă decât la persoanele cu MC normală [8]. Mecanismele evoluției obezității definitiv nu sunt elucidate. Aprecierea interacțiunii dintre anormalitățile endocrine ale obezității și alte componente patologice ale SM au constituit eforturi de investigare în ultimul deceniu [3]. Leptina este un hormon peptidic preponderent produs de către celulele ȚA alb, are un important rol în metabolismul lipidic și corealează îndeaproape cu IR și alți markeri ai metabolismului, independent de adipozitatea totală. Hiperleptinemia (HL) ar putea contribui la starea proinflamatorie din obezitate, la aterogeneză în cazul unui termen mai îndelungat și de asemenea paralelizează leptinorezistența (LR) care este

de obicei prezentă în obezitate. HL și LR în obezitate poate contribui la componentele patogenetice ale SM și consecințelor sale clinice pe termen lung așa ca BCV și DZ tip 2 [25].

O altă asociere a HTA și obezității este DLP, indusă prin acțiunea insulinei asupra metabolismului lipidic [1, 17]. HI intensifică sinteza lipoproteinelor de densitate foarte joasă în ficat și catabolismul lipoproteinelor de densitate înaltă [32]. Cea mai frecventă variantă de DLP asociată SM este triada lipidică: HTG însoțită de nivelul înalt al LDL-C și nivelul micșorat al HDL-C [14]. Principalele tulburări lipidice înregistrate în mai multe studii la pacienți cu SM au fost: HTG, majorarea ApoB, creșterea LDL-C, scăderea HDL-C, micșorarea ApoAI, creșterea raportului LDL-C/HDL-C [13]. Studiile clinice și epidemiologice mari afirmă, că există o corelare directă dintre uricemie, gradul obezității, IR, HTG și afectarea funcției diastolice a VS [35]. Deci, HU are o importanță majoră în patogenia SM, cu toate că nu este recunoscută de către toți cercetătorii ca o componentă obligatorie a acestui sindrom.

Din alt punct de vedere, în cercetările ultimilor ani sunt indicațiile la faptul că SM e însoțit și de tulburări în sistemul hemostazei. Datele despre relația dintre factorii coagulării (activitatea factorului VII și nivelul fibrinogenului) și manifestările SM sunt contradictorii. Așa, e menționată HFb și sporirea AF-VII la pacienții cu DZ tip 2 [30]; sunt depistate corelări între AF-VII și HTG [40]; la pacienții hipertensivi cu SM pot fi observate modificări hemoreologice și fibrinolitice - scade AFLS care echivalează cu inițierea procesului trombotic sau de depunere a fibrinei pe peretele vascular [30].

Starea sistemului imun la pacienții cu SM – o problemă foarte puțin studiată până în prezent. Tulburările îndelungate ale echilibrului hormonal modifică posibilitățile funcționale ale statutului imun [22, 42]. De ceva timp a fost depistată relația dintre OA cu tulburări lipidice de semnificație aterogenică și activarea sistemului imun [43]. Unii cercetători au depistat la pacienții cu SM o stimulare a imunității umorale [22], alții – o depresie a imunității T-celulare [43]. De către mulți cercetători e demonstrat că FR pentru ateroscleroză influențează componentele SM ce includ în sine prezența lipoproteinelor mici și dense (LDL), HTG și nivele joase de lipoproteine de densitate înaltă (HDL), OA care se asociază cu IR și HTA [39]. Reieșind din cele sus descrise concluzionăm că modificările mai pronunțate ale statutului imun au loc anume la pacienții cu SM față de cei fără SM.

Actualmente în lume sunt aproximativ 500 milioane femei ce au depășit vârsta de 50 ani și, prin urmare, mai mult de 1/3 din viață femeile o petrec în postmenopauză (PM). Menopauza, nefiind de fapt o maladie, duce la tulburarea echilibrului endocrin în organism și contribuie la evoluția BCV [4, 24]. Printre trăsăturile esențiale ale SM, ce se întâlnesc la majoritatea femeilor în PM, sunt creșterea prevalenței IR și obezității (în special, OV) [28]. Respectiv, la majoritatea femeilor în PM sunt prezente criteriile care definesc SM şi BCV este prima cauză a morbidității/mortalității la aceste femei, întâlnindu-se mult mai frecvent decât la bărbați [24].

Astfel, trecerea în revistă a aspectelor legate de HTA în asociere cu IR, obezitatea, hiperleptinemia, DLP, hiperuricemia, sistemul hemostazei, statutul imun și postmenopauza ni se pare important. În contextul celor relatate, studiile care ar elucida cât mai profund și integral aspectele etiopatogenetice, clinice și diagnostice în SM sunt binevenite și actuale.

1. Evoluția conceptelor privind sindromul metabolic. Criteriile diagnostice ale sindromului metabolic. Date epidemiologice

Sindromul metabolic (SM) este una dintre afecțiunile cele mai complexe ale medicinei interne și la momentul actual reprezintă o problemă importantă și globală de sănătate publică [2, 28, 106, 210]. În ultimele decenii, boala cardiovasculară (BCV) și diabetul zaharat (DZ) au fost și rămân cauze majore ale morbidității și mortalității în lumea occidentală dezvoltată, unde prevalează obezitatea [107, 221, 243]. S-a depus un efort considerabil pentru înțelegerea substratului biologic al BCV și DZ și identificarea factorilor de risc (FR) ce le provoacă [5, 241]. Acești FR includ: dereglările metabolismului glucidic, hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia (DLP) cu nivelurile sporite de trigliceride (TG) și nivelurile scăzute ale HDL-colesterolului (HDL-C) și obezitatea, în special obezitatea abdominală (OA) [25, 28]. După identificarea FR, s-a dovedit că aceștia tind să să cumuleze la același individ într-un sindrom aparte - SM [20, 49, 221]. Astfel, SM este o constelație de FR de origine metabolică, interrelaționați între ei prin diverse mecanisme fiziopatologice de înaltă complexitate și neelucidate coplectamente până-n prezent, care direct facilitează dezvoltarea BCV aterosclerotice și DZ [107, 210, 221]. Actualmente, SM are mai multe definiții ale diferitor grupuri de experți, diferențile reducându-se la criterii de diagnostic. O tendință spre ajungerea la consensus începând cu 1998 se remarcă sub egida Organizației Mondiale a Sănătății (engl. WHO) [3, 28].

1.1. Date istorice și evoluția conceptelor despre sindromul metabolic

Noțiunea de SM există de cel puțin 87 ani, această combinație de dereglări metabolice fiind pentru prima dată descrisă de suedezul E. Kylin în 1923, ca o îmbinare de HTA, hiperglicemie (HG) și gută, numită „sindrom de hipertensiune-hiperglicemie-hiperuricemie" [216]. Apoi, în 1947, J. Vague a observat că obezitatea părții superioare a corpului (de tip masculin) prezintă fenotipul de obezitate des asociat cu dereglări metabolice, legate cu BCV și DZ tip 2. În 1951 R. Jouve et al. au descris obezitatea de tip masculin ca FR pentru BCV. Asocierea hiperlipidemiei, DZ tip 2 și a gutei a fost descrisă de P. Avogaro și G. Crepaldi în 1965 sub numele de „sindrom polimetabolic" și de J. Camus în

1966 – „trisindrom metabolic". În anii '70, asocierea DZ tip 2, HTA, obezității și a DLP a fost descrisă de către cercetătorul german H. Haller et al. Aceste concepte au fost acceptate doar după finisarea studiilor epidemiologice de la sfârșitul anilor 80, care au avut ca scop determinarea FR CV și a complicațiilor lor: studiul Framingam și cel de la Paris cu durata de 12 și 15 ani, respectiv [3]. Aceste cercetări au remarcat hiperinsulinemia (HI) ca posibilul factor declanșator al HTA, DZ tip 2 și al cardiopatiei ischemice (CPI).

În 1981, N.B. Ruderman et al. au observat că există indivizi normoponderali, dar metabolic obezi, care aveau HI și, posibil, macroadipocite [216], iar în 1982, A.H. Kissebah et al. au raportat că distribuția țesutului adipos (ȚA) și mărimea adipocitelor sunt markeri importanți ai complicațiilor metabolice ale obezității [139, 243]. Apoi în 1988, G.M. Reaven a propus eticheta de „sindrom X metabolic" pentru descrierea fenomenului ce întrunește insulinorezistența (IR) și HI compensatorie, hipertrigliceridemia și hipo-HDL-C, cât și HTA, care determină riscul semnificativ crescut de BCV [214]. Studiile ulterioare au confirmat această concepție, incluzând în sindrom și OA. Astfel, N.M. Kaplan (1989) a adăugat OA la acest sindrom, a scos hipo-HDL-C și l-a redenumit „quartetul mortal" [141]. În același an, J. Despres et al. au accentuat rolul adipozității viscerale în asociere cu distribuția regională a ȚA și toleranța alterată la glucoză (TAG) la femeile obeze [91]. Următoarele cercetări ale lui G.M. Reaven și ale altor specialiști au confirmat apartenența obezității la acest sindrom în paralel cu IR și HTA [9]. În 1991, P. Bjorntorp a redenumit sindromul X ca „sindromul hormonal metabolic", M. Hanefeld – ca „sindromul metabolic", iar R.A. DeFronzo și E. Ferrannini – ca „sindromul IR" [3].

În 1992, S. Haffner a susținut noțiunea de „sindrom de IR". În 1993, L. Resnick a publicat teoria sa despre formarea „sindromului X metabolic", conform căreia atât HTA, DZ tip 2, obezitatea, ateroscleroza, cât și hipertrofia ventriculului stâng (HVS) reprezintă manifestări clinice ale unei patologii. În 1994 T. Nakamura et al. au propus denumirea de „sindromul obezității viscerale", considerând obezitatea subcutanată (OS) ca un factor destul de protector față de efectele morbide ale obezității viscerale (OV), apoi în același an a fost propusă circumferința abdominală (CA) ca marker al OA (centrale, părții superioare, tip de măr sau android) sau viscerale și tulburărilor metabolice legate de obezitate. În 1997, Y. Matsuzawa a constatat că IR a fost mult mai severă în cazul OV decât în cazul OS, bazat pe date limitate, el a propus că

OS ar putea avea un rol protector față de efectele morbide ale OV, tot în 1997 M. Hanefeld a mai propus și denumirea de „sindrom vascular metabolic", iar în 1998 B. Lamarche et al. au raportat combinarea HI cu creșterea apolipoproteinei B (apoB) și LDL-colesterolului (LDL-C) ca „triada metabolica aterogenă" [3, 216].

1.2. Criteriile diagnostice, definițiile și componentele sindromului metabolic

Actualmente, deși există opinia comună a savanților că obezitatea și complicațiile sale, inclusiv SM, merită o atenție mai mare, există și dezacordul în ceea ce privește terminologia și criteriile diagnostice ale SM. În pofida contradicțiilor date, există consensus în cercurile medicale științifice că termenul de „sindrom metabolic" este acceptabil pentru starea de prezență a numeroșilor FR ai BCV și DZ. Pe de altă parte, au fost propuse multe definiții clinice ale SM, fapt ce a dus la confuzii din partea clinicienilor în diagnosticarea acestuia. SM nu este un indicator de risc absolut, fiindcă el nu include mulți FR care determină riscul absolut, de exemplu: vârsta, sexul, fumatul și nivelurile LDL-C. Totuși, pacienții cu SM au riscul de 2 ori mai mare al dezvoltării BCV pe parcursul următorilor 5-10 ani, decât indivizii fără SM [28] și riscul de 3 ori mai mare de a dezvolta infarct de miocard sau accident vascular cerebral decât persoanele fără acest sindrom, riscul de moarte prin astfel de evenimente fiind de 2 ori mai mare. Fără îndoială, riscul lor pe parcursul vieții este chiar mai mare. Mai mult decât atât, SM determină creșterea de 5 ori a riscului de DZ tip 2. FR metabolic pe larg recunoscuți sunt: DLP aterogenă, HTA și HG. În plus, la persoanele cu aceste trăsături se manifestă de obicei stările protrombotică și proinflamatoare. DLP aterogenă constă dintr-o agregare de tulburări lipoproteice care include: sporirea TG și apo-B, creșterea nivelului particulelor mici ale LDL-C, și reducerea HDL-C. Majoritatea persoanelor cu SM mai au OA și IR – ambele par să contribuie la dezvoltarea FR metabolic, deși mecanismele care stau la baza contribuției lor nu sunt înțelese pe deplin [106].

Prima definiție a SM a fost propusă în 1998 de un grup consultativ de definire a DZ de la WHO [28, 31]. Acest grup a accentuat că IR este FR de bază și l-a inclus în criteriile de diagnostic obligatorii. Astfel, diagnosticul de SM după criteriile WHO poate fi stabilit pe baza markerilor IR plus 2 dintre FR suplimentari, care includ obezitatea, HTA, hiper-TG, hipo-HDL-C sau

microalbuminuria. DZ tip 2 nu exclude diagnosticul de SM. Astfel, WHO a standardizat definiția SM. Aceasta a fost revizuită în 1999 după consultarea cu Grupul European pentru Studiul Insulinorezistenței (engl. EGIR) care a propus folosirea versiunii modificate a SM doar pentru subiecții nondiabetici și au redenumit-o „sindromul de IR" [182].

În 2001, Panoul de Experți în Detectarea, Evaluarea și Tratarea hipercolesterolemiei la Adulți a propus un alt set de criterii principale pentru SM, elaborând o definiție practică a SM prin adoptarea recomandărilor înaintate de al Treilea Raport al Programului Național de Educație despre Colesterol (engl. NCEP/ATP III) [88], iar această definiție și versiunile ei modificate (2005) au fost folosite în întreaga lume. Definiția NCEP/ATP III (2001) nu necesita demonstrarea însăși a IR. Mai mult decât atât, nu este determinat un FR obligator pentru stabilirea diagnosticului, dar în schimb, diagnosticul se stabilește în baza prezenței a 3 din următorii 5 FR: OA (care corelează strâns cu IR), TG sporite, HDL-C redus, HTA și HG pe nemâncate (glicemia bazală (GB) modificată, TAG sau DZ tip 2). În absența BCV sau a DZ, SM prognozează stările acestea. În cazul dezvoltării BCV sau a DZ, deseori este prezent și SM, iar un șir de componente ale SM contribuie la progresarea bolii și la sporirea riscului. Această definiție a fost adoptată apoi în 2003 de Third Joint Task Force of European and Other Societes on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [3].

Tot în 2003, Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni (engl. AACE) a modificat această definiție punând accentul din nou pe IR ca fiind cauza primară a SM și din nou s-a întors la denumirea de sindromul IR [216]. Principalele criterii în definiția AACE sunt: intoleranța la glucoză, TG crescute și HDL-C redus în sânge, HTA și obezitatea. Nu a fost specificat un număr anumit de factori pentru diagnostic, acest fapt fiind lăsat la discreția deducerii clinice, dar odată ce o persoană face DZ termenul de sindrom de IR nu se mai aplică. Peste 2 ani, în 2005, NCEP/ATP III a propus revizuirea unui set simplu de criterii de diagnostic pentru SM bazat pe prezența a 3 din cele 5 criterii clinice ce includ CA sporită, HTG, hipo-HDL-C, HTA și HGB [28, 31]. Aceste criterii propuse de ATP III au simplificat cu mult diagnosticul și recunoașterea clinică a SM și au fost pe larg folosite ulterior în studii clinice și epidemiologice [49, 148], iar noi în studiul nostru ne-am condus anume după această clasificare.

În 2005, o nouă definiție propusă de Federația Internațională de Diabet (engl. IDF) [182] a păstrat 3 din 5 criterii diagnostice ale NCEP/ATP III: HTA, HTG și HDL-C scăzut. Totuși, IDF a stabilit praguri mai joase pentru 2 criterii diagnostice rămase: OA (CA ≥94 cm pentru bărbații europeni și ≥80 cm pentru femeile europene) și HGB (GB ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl)), după cum anterior a fost sugerat de către Asociația Americană de Diabet (engl. ADA). IDF de asemenea a stabilit valori specifice ale CA pentru diferite grupuri etnice. Diagnosticul SM utilizând criteriile IDF necesită prezența OA plus 2 din celelalte 4 criterii. În august 2005, ADA și Associația Europeană pentru Studiu în Diabet (engl. EASD) au emis o declarație care descuraja utilizarea termenului „sindrom metabolic" [32]. Conform acestei declarații, nu există nici o dovadă că riscul vascular asociat cu SM este mai mare decât suma părților componente ale acestuia [139]. Două săptămâni mai târziu, o definiție modificată a SM a fost propusă de American Heart Association (engl. AHA) și National Heart Lung and Blood Institute (engl. NHLBI) [108]. Această definiție a păstrat majoritatea criteriilor NCEP/ATP III și a sugerat o ajustare a CA la praguri mai joase doar în unele grupuri etnice, așa ca asiaticii, de asemenea și un prag mai jos pentru HGB (≥5,6 mmol/l (100 mg/dl)).

Tot în 2005, IDF și AHA împreună cu NHLBI au încercat să coordoneze diferite definiții clinice [182]. În pofida efortului dat, recomandările lor separate au conținut diferențe referitor la CA. IDF a omis necesitatea prezenței IR (conform WHO), dar a numit OA un factor obligator din cele 5 criterii diagnostice, subliniind importanța măsurării CA ca instrument simplu de screening; celelalte criterii au fost în esență identice celor din ATP III. AHA/NHLBI au modificat puțin criteriile din ATP III, dar n-au numit OA un FR obligator. Definiția celorlalți 4 FR a fost identică celei a IDF. Mai mult decât atât, IDF și AHA/NHLBI n-au căzut de accord nici asupra definiției OA. IDF a rècomandat valoarea limită a CA pentru determinarea OA la oameni de origine europeană să fie ≥94 cm (b) și ≥80 cm (f); AHA/NHLBI, din contra, a recomandat valorile limită ale CA să fie ≥102 cm și ≥88 cm, respectiv pentru cele două sexe. Ultimele valori coincid cu definițiile OA din Ghidul de Obezitate al Institutului Național de Sănătate [108], și se egalează cu IMC de 30 kg/m^2 la bărbați. Valorile indicate de IDF sunt mai apropiate de IMC = 25 kg/m^2 la bărbați. Ghidurile IDF au accentuat necesitatea adoptării diferitor valori ale CA la diferite grupuri etnice, în baza legăturii CA fie cu celelalte componente

ale SM sau cu rezultatele studiilor mari și îndelungate, ca studiile asupra riscului de DZ tip 2 și de BCV.

În octombrie 2009, a fost publicată o nouă declarație comună despre criteriile pentru diagnosticul SM din partea unui număr impunător de organizații profesionale care au identificat criteriile specifice pentru diagnosticul clinic al SM (tabelul 1.1.), consolidând definiția [28], care anterior se diferenția de la o organizație la alta [31, 33, 164]. Declarația include participarea Comitetului Operativ pentru Epidemiologie și Prevenție al IDF, NHLBI, Federației Mondiale a Inimii, Societății Internaționale de Ateroscleroză, AHA și Asociației Internaționale de Studiere a Obezității și a efectuat o încercare de a elimina câteva din confuziile ce se referă la identificarea pacienților cu SM [91, 139]. Această conlucrare reprezintă o încercare de a globaliza definiția – un pas important în termenii stopării confuziei persoanelor ce lucrează în acest domeniu.

Reprezentanții IDF și AHA/NHLBI, apoi și reprezentanții celorlalte organizații enumerate mai sus au încercat să soluționeze prin discuții diferențele rămase între definițiile SM [120, 221]. Ei au căzut de acord că OA nu trebuie să fie condiție obligatorie pentru diagnosticul SM, ea fiind 1 din cele 5 criterii, astfel prezența a 3 din 5 FR indică diagnosticul de SM. Definiția comună a SM (tabelul 1.1) ține cont de diferite regiuni geografice [28].

Determinarea valorilor limită pentru OA este complicată, parțial din cauza diferențelor în legătura dintre OA și alți FR metabolic [109, 256]. În plus, valorile predictive ale nivelurilor diferite ale OA în ceea ce se referă la BCV și DZ, pot să se deosebească [83, 115]. Există și problema determinării valorilor limită ale parametrilor continui, aceasta de altfel se referă la toate componentele SM [33, 50, 91]. Totuși, sunt indispensabile dovezile bazate pe datele studiilor transversale și longitudinale, care ar lega CA cu riscul de BCV și DZ tip 2 [97, 133]. Există de asemenea diferențe rasiale [123], între sexe și grupuri entice [104]. De exemplu, valorile WHO ale OA pentru CA la caucazieni sunt ≥94 cm (b) și ≥80 (f) cm, pentru bărbații și femeile din Asia valorile CA sunt ≥90 cm și ≥80 cm, respectiv; iar valorile CA definite de Societatea Japoneză pentru Obezitate față de indicii de mai sus sunt inversate: ≥85 (b) cm și ≥90 (f) [198]. Fiecare sistem de sănătate aparte în diferite țări poate accepta valorile limită diferite ale CA din motive pragmatice sau economice. Este necesară obținerea valorilor limită mult mai sigure ale CA pentru diferite grupuri etnice, în special pentru femei.

Tabelul 1.1

Criteriile diagnosticului clinic de SM (2009)

Criteriu	Valori de limită absolute
CA sporită* (nu trebuie să fie o condiție necesară pentru diagnostic)	Sunt specifice pentru diferite grupuri etnice și țări.
TG sporite (indicatorul alternativ - administrarea farmacoterapiei din cauza aceasta†)	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)
HDL-C redus (indicatorul alternativ - administrarea farmacoterapiei din cauza aceasta†)	<40 mg/dl (1,0 mmol/l) la bărbați; <50 mg/dl (1,3 mmol/l) la femei
TA sporită (indicatorul alternativ - administrarea farmacoterapiei antihipertensive în caz de HTA în anamneză)	TA sistolică ≥ 130 mmHg și/sau TA diastolică ≥ 85 mmHg
HG pe nemâncate‡ (indicatorul alternativ - administrarea farmacoterapiei în caz de HG)	≥100 mg/dl (5,6 mmol/l)

*Notă: *Până la momentul obținerii datelor științifice avansate se recomandă utilizarea valorilor de limită de la IDF la oamenii de rasele noneuropene și a valorilor de limită de la IDF sau de la AHA/NHLBI la oamenii de rasă europeană.*

†Remediile cel mai des utilizate în hiper-TG și hipo-HDL-C sunt fibrații și acidul nicotinic. Dacă pacientul administrează 1 din preparatele acestea, se poate de presupus prezența TG sporite și a HDL-C redus în sânge. Administrarea dozelor mari ale acizilor grași ω-3 presupune TG înalte.

‡Majoritatea pacienților cu DZ tip 2 vor avea SM conform criteriilor propuse [28].

Nici criteriile NCEP/ATP III, nici cele IDF n-au exclus HG din cadrul DZ ca 1 din cele 5 criterii pentru diagnosticul de SM. Astfel, conform criteriilor

date, majoritatea pacienților cu DZ tip 2 au SM [72]. În plus, pacienții cu DZ tip 2 au riscul îndelungat de BCV mai înalt [83, 115]. Aceasta se referă și la pacienții cu DZ tip 1. Astfel, oricare pacient cu DZ care are și alți FR metabolic [256, 133], trebuie tratat prin schimbări ale modului de viață, urmate de medicamente dacă este necesar, pentru influența asupra altor componente ale SM.

Prin urmare, ghidul internațional curent (2009) pentru armonizarea SM a stabilit valori pentru 4 din cele 5 criterii de diagnostic ale SM, dar variabilitatea CA în funcție de sex și rasă face dificilă elaborarea unei definiții uniforme pentru OA. În ciuda importanței SM în calitate de marker al riscului de BCV și DZ, mai există unele neînțelegeri în ce privește calea optimală de definire a acestui sindrom, fapt ce menține actuală tema atât de complexă a SM. Declarația științifică curentă are tentativa de a clarifica definiția SM și de a identifica concretizările ce ar putea apărea.

1.3. Epidemiologia sindromului metabolic

Prevalența SM se apreciază aproximativ la 20-25% din întreaga populație [106] și prezintă o variație largă în diferite studii, depinzând de segmentul populației și criteriile de diagnostic folosite și este mai mare la utilizarea criteriilor IDF [148]. Multe studii compară gradul de răspândire a SM, folosind criterii diferite, și, probabil, scopul lor principal constă în întărirea necesității unei definiții internaționale standardizate [261]. În pofida diferențelor în structura studiilor date și alți indici, pot fi făcute anumite concluzii. De exemplu, chiar pentru studiile care au implicat participanți din aceleași grupuri de vârstă, se observă diferența semnificativă în gradul de răspândire a SM la bărbați, precum și la femei [182, 220]. Astfel, în studiile care au implicat persoane de 20-25 ani și mai în vârstă, prevalența între populația urbană variază de la 8% (India) până la 24% (SUA) la bărbați, și de la 7% (Franța) până la 43% (Iran) la femei [147, 162, 180].

Prevalența SM este dependentă de vârstă și sex, iar în Europa diferă de cea în SUA [10, 12, 147, 162]. Studiile europene ce au inclus 11000 de adulți fără DZ înrolați în diferite țări au găsit prevalența SM pe baza criteriilor WHO modificate de ~15,7% (b) și 14,2% (f) [50, 241]. A fost confirmată o creștere progresiva a prevalenței SM cu vârsta, cu valorilor înalte în jur de 70 ani (b) și 70-80 ani (f). În studiul NHANES prevalența SM a crescut de la 7% la

indivizii cu vârsta 20-29 an, la 44% şi 42% pentru cei cu vârsta de 60-69 şi ≥70 ani, respectiv [162, 220, 261]. Această discordanţă între datele studiului NHANES poate fi atribuită faptului că în studiu au fost incluşi pacienţii diabetici, care au fost excluşi din studiul European [147]. Un studiu observaţional determină prevalenţa SM de 17,8 % (ATP III) şi 34,1% (WHO), iar alt studiu al indivizilor obezi a demonstrat o prevalenţă mult mai înaltă a SM (de ~49,4% conform ATP III şi 69,1% conform WHO) [92, 182]. SM se dezvoltă mai frecvent la bărbaţi, iar la femei frecvenţa acestuia creşte odată cu perioada climacterică. Folosind datele The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1998-1994), prevalenţa SM (conform NCEP/ATP III) variază de la 16% la barbaţii negri la 37% la femeile hispanice [50]. Prevalenţa SM creşte cu vârsta şi odată cu creşterea MC. Astfel, în ţările economic dezvoltate incidenţa SM la vârsta de peste 30 ani constituie 20-30% [64, 231]. Prevalenţa SM este estimată a fi >20% la populaţia adultă peste 20 ani, >40% la populaţia peste 40 ani şi se estimează a fi >50% la populaţia peste 60 ani [72].

În studiul The Countrywide Integrated Non-communicable Disease Intervention (CINDI) efectuat în Republica Moldova, Popovici M. şi alţii au demonstrat prevalenţa componentelor SM la populaţia rurală. Astfel, în grupul de vârstă 25-64 ani excesul ponderal a fost înregistrat la 12,3% bărbaţi şi 22,5% femei, HTA - la 31,2% şi 28,8%, iar hipercolesterolemia - la 31,7% şi 31,8%, respectiv [2, 12]. În studiul cross-secţional „Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania cardio-zone national study", M. Cinteză şi alţii au analizat prevalenţa componentelor SM la populaţia generală. Astfel, în grupul de vârstă 18-85 ani obezitatea a fost înregistrată la 26,3% persoane, HTA - la 39,1%, DZ - la 11,8%, iar hipercolesterolemia - la 31,4% [68].

Aşadar, identificarea SM reprezintă un punct crucial în prevenţia CV. De fapt, prezenţa SM la pacienţii cu HTA poate conferi un nivel mai înalt al riscului CV global pentru pacient şi poate justifica o abordare terapeutică mai agresivă, bazată nu numai pe modificările stilului de viaţă (dietă, exerciţii fizice, renunţarea la fumat etc.), dar de asemenea şi utilizarea tratamenului farmacologic combinat (agenţi antihipertensivi, medicamente hipolipidemiante şi antiagregante), cu scopul de a reduce profilul de risc CV, restabilind astfel profilul metabolic normal şi atingând o prevenire CV potrivită.

1.4. Aprecierea diagnosticului și selectarea pacienților cu și fără sindrom metabolic

Caracteristica generală a pacienților și design-ul studiului

Inițial în studiu au fost incluși 409 pacienți (lot general), criteriul de bază fiind HTA cu durata nu mai puțin de 5 ani la pacienți cu vârsta până la 65 ani care se aflau în staționarul Clinicii Institutului de Cardiologie (figura 1.1).

Examinarea complexă a pacienților respectivi a inclus: anchetare, examen clinic, antropometria, monitorizare TAS, TAD și FCC, investigații instrumentale (ECG, EcoCG și CEM) și de laborator (hemograma, urograma, GB, HBA1c (la DZ), C-T, LDL-C, HDL-C, TG, AU, Ht, IP, Fb). În rezultatul acestor evaluări conform criteriilor de includere / excludere au fost selectați 294 pacienți cu HTA de gradul I-II (lot de cercetare) cu vârsta medie de 49,12±0,93 ani (diapazonul de vârstă cuprins între 27 și 65 ani) dintre care 126 (42,9%) au constituit bărbații și 168 (57,1%) – femeile, (p>0,05).

Astfel, criteriile de includere în lotul de cercetare a fost HTA de gradul I-II (conform recomandărilor WHO și Societății Europene de Cardiologie, 2007) [190]. Criteriile de excludere au fost cazurile de HTA severă (gr. III), angină pectorală stabilă de efort CF III-IV, angină pectorală instabilă, revascularizare coronariană, infarct miocardic acut, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă cronică (gr. III-IV, NYHA), aritmii severe, boală cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic, diabet zaharat tip 2 tratat cu insulină, patologie renală constituită, tumori, patologii degenerative sau inflamatorii în trecut, prezent sau suspectate; administrare în prezent sau în trecut a remediilor ce conțin estrogen, progesteron sau alți agenți hormonali sau modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici; alcoolism sau abuz de medicamente; eșec de a micșora TA <140/90 mmHg după 6 luni de tratament sau participarea concomitentă în alte studii.

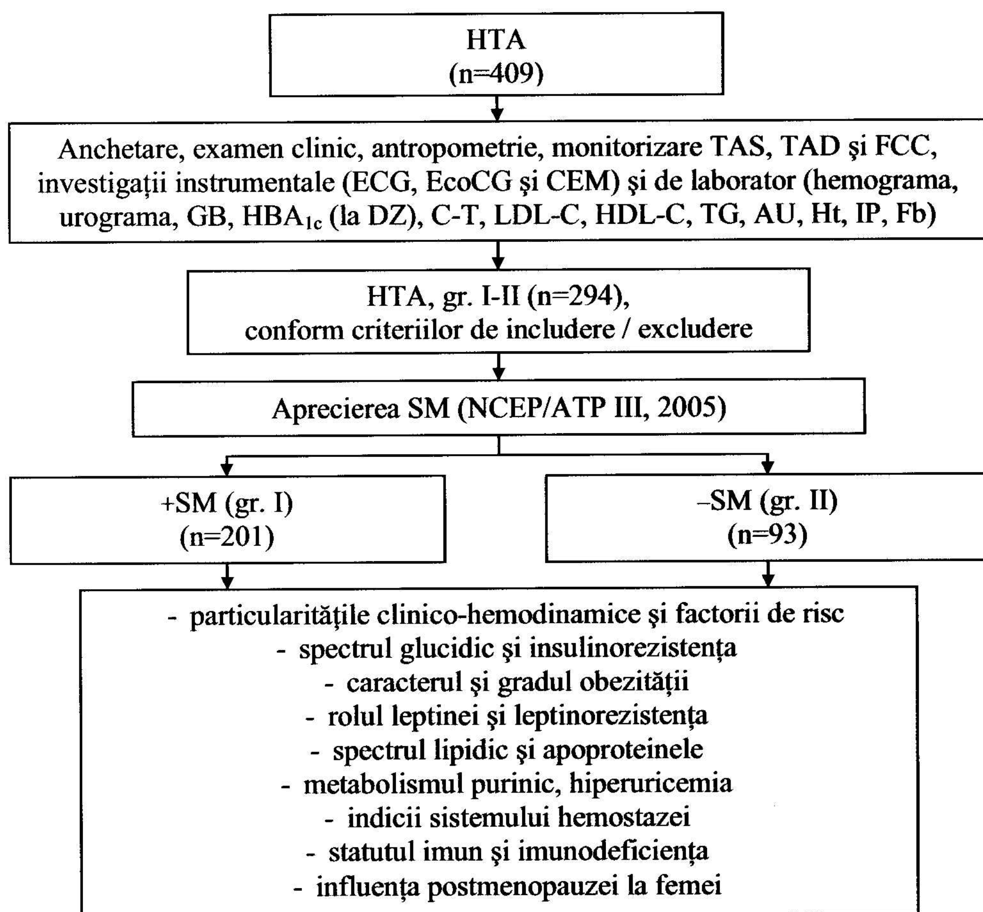


Figura 1.1. Schema studiului

Diagnosticul de SM a fost stabilit conform criteriilor propuse în baza recomandărilor WHO (1998), NCEP/ATP III (2005) şi IDF (2005), prezentate în revista literaturii [216]. Apoi, a fost evaluată rata SM la pacienţii hipertensivi conform acestor clasificări. Astfel, conform criteriilor WHO, NCEP/ATP III şi IDF rata SM în lotul cercetat de pacienţi hipertensivi a fost de: 219 (74,5%), 201 (68,4%) şi 212 (72,1%), respectiv. Selectarea grupurilor de pacienţi cu şi fără SM pentru investigaţii ulterioare a fost realizată conform criteriilor propuse de clasificarea NCEP/ATP III (2005).

Prin urmare, TA a fost luată în consideraţie când TAS ≥130 mmHg şi TAD ≥85 mmHg sau pacientul utiliza medicamente antihipertensive. HG a fost considerată când GB ≥5,6 mmol/l. HTG a fost considerată situaţia cu

TG ≥1,7 mmol/l sau utilizarea fibraților sau a acidului nicotinic. Nivelul redus de HDL-C a fost considerat ca <1,0 mmol/l la bărbați și <1,3 mmol/l la femei sau utilizarea fibrațior și acidului nicotinic. OA a fost definită la o valoare a CA ≥102 cm la bărbați și ≥88 cm la femei. La fel și Societatea Europeană de Cardiologie în ghidul pentru conduita HTA (2007), recomandă pentru aprecierea obezității abdominale CA la bărbați >102 cm și la femei >88 cm. Luând in considerație aria geografică în care se află R. Moldova, considerăm că ar fi mai oportun pentru aprecierea OA de utilizat anume aceste recomandări. Scorul pentru definiția de SM s-a calculat în baza numărului de criterii prezente la pacient și s-a considerat ca +SM prezent la un scor ≥3.

Astfel, din lotul de 294 pacienți hipertensivi au fost selectate două grupuri de pacienți: cu SM (gr. I) - 201 pacienți și fără SM (gr. II) - 93 pacienți (lot de control). Grupul de pacienți cu SM au avut vârsta medie de 49,57±0,81 ani, dintre care 82 (40,8%) au fost bărbați și 119 (59,2%) - femei, (p>0,05), iar grupul de pacienți fără SM au avut vârsta medie de 48,86±1,03, dintre care 40 (43,01%) au fost bărbați și 53 (56,99%) - femei, (p>0,05). Astfel, în grupul pacienților cu SM vârsta medie nu s-a deosebit semnificativ față de vârsta pacienților fără SM, la fel și procentajul bărbaților și femeilor din aceste grupuri nu s-a deosebit veridic (p>0,05). Din totalul de pacienți, locuitori urbani au fost 159 (54,1%) pacienți, locuitori rurali - 135 (45,9%) pacienți. Dintre pacienții cu SM locuitori urbani au fost 112 (55,7%) pacienți, locuitori rurali - 89 (44,31%) pacienți.

În baza cercetărilor clinice, instrumentale și de laborator printre 201 pacienți hipertensivi cu SM au fost constatată următoarea rată a FR metabolici: HTA - la 100% pacienți; HAG/DZ - la 100% pacienți; OA - la 129 (64,2%) pacienți; HTG - la 143 (71,1%) pacienți și hipo-HDL-C - la 126 (62,7%) pacienți. Toți pacienții s-au repartizat conform prezenței a 3, 4 și 5 FR metabolici în felul următor: trei componente au avut 21 (10,4%) pacienți cu HTA, HAG și HTG; 14 (7,0%) pacienți cu HTA, HAG și hipo-HDL-C; patru componente au avut 37 (18,4%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, HTG și hipo-HDL-C; 54 (26,9%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, OA și HTG; 44 (21,9%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, OA și hipo-HDL-C; cinci componente au avut 31 (15,4%) pacienți cu HTA, DZ, OA, HTG și hipo-HDL-C.

Apoi evaluările ulterioare au fost efectuate pe grupurile selectate cu SM (201 pacienți) și fără SM (93 pacienți) conform obiectivelor înaintate în studiul

actual (figura 2.1): particularitățile clinico-hemodinamice și FR, spectrul glucidic și IR, caracterul și gradul obezității, rolul leptinei și leptinorezistența (84 pacienți cu SM și 19 pacienți fără SM), spectrul lipidic și apoproteinele, metabolismul purinic, hiperuricemia, indicii sistemului hemostazei (68 pacienți cu SM și 28 pacienți fără SM), statutul imun și imunodeficiența (44 pacienți cu SM și 35 pacienți fără SM), influența postmenopauzei la femei (52 pacienți cu SM și 49 pacienți fără SM).

Cazurile femeilor în postmenopauză (PM) cu HTA esențială gr. I-II au fost analizate pentru a fi incluse în studiul destinat influenței PM în SM. Acest studiu a inclus femeile aflate în perioada de PM care au până la 60 ani (statutul postmenopauzal este definit ca absența menstruației ≥6 luni). Design-ul evaluării SM la femei în postmenopauză este reprezentat în figura 1.2.

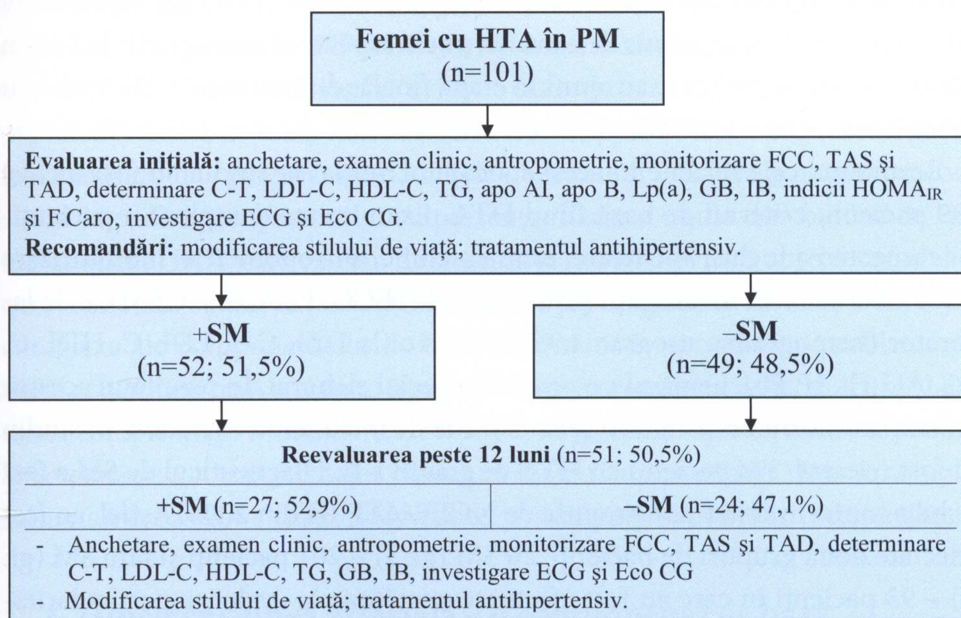


Figura 1.2 Design-ul evaluării sindromului metabolic la femei în postmenopauză

Astfel, la 101 femei cu HTA gr. I-II a fost constatată PM, dintre care 52 au fost cu SM și 49 – fără SM, apoi am evaluat inițial la ele diverse componente ale SM. Examinarea inițială a cuprins: anchetare, examen clinic, antropometrie, monitorizare FCC, TAS și TAD, apreciere în serul sanguin C-T, LDL-C,

HDL-C, TG, apoAI, apoB, Lp(a), GB, IB, indicii HOMAIR și F. Caro, investigare ECG și Eco CG. Odată cu stabilirea diagnosticului de HTA, pacientelor li se iniția tratamentul antihipertensiv în conformitate cu recomandările ghidului pe HTA (2007). Astfel, tuturor femeilor li s-a recomandat modificarea stilului de viață, apoi dacă aceste măsuri nu permiteau micșorarea TA, se iniția tratamentul farmacologic antihipertensiv selectat individual. Tratamentul avea ca scop menținerea TA mai mică de 140/90mmHg. Alegerea fiecărui medicament antihipertensiv a fost efectuată de către medicul curator la necesitate când valoarea TA nu era satisfăcătoare (TAS >140 și/sau TAD >90mmHg). Atunci când se constata TAS <140 mm Hg cu TAD <90 mmHg la 3 măsurători consecutive (ex. ≥3 luni de TA controlată), numărul și clasa medicamentelor administrate de către pacientă se înregistra pentru analiză ulterioară. Pentru reevaluare peste 12 luni, noi am elaborat o anchetă în care au fost incluse întrebări despre particularitățile stilului de viață și tratamentului antihipertensiv din ultimul an care a permis de a evalua unele aspecte și retrospectiv la 51 din 101 paciente (50,5%) care au ajuns la etapa finală, dintre care 27 (51,9%) - cu SM și 24 (49,0%) - fără SM.

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, inițial în studiu au fost incluși 409 pacienți, criteriul de bază fiind HTA. Examinarea complexă a pacienților respectivi a inclus: anchetare, examen clinic, antropometrie, monitorizare TAS, TAD și FCC, investigații instrumentale (ECG, EcoCG și CEM) și de laborator (hemograma, urograma, GB, HBA1c (la DZ), C-T, LDL-C, HDL-C, TG, AU, Ht, IP, Fb), urmând un protocol special elaborat. În rezultatul acestor evaluări conform unor criterii bine definite de includere / excludere în studiu au fost selectați 294 pacienți cu HTA de gradul I-II. Diagnosticul de SM a fost stabilit conform criteriilor propuse de NCEP/ATP III din 2005. Astfel, au fost selectate două grupuri de pacienți: cu SM (gr. I) - 201 pacienți și fără SM (gr. II) - 93 pacienți în care au fost efectuate următoarele evaluări: particularitățile clinico-hemodinamice și FR, spectrul glucidic și IR, caracterul și gradul obezității, rolul leptinei și leptinorezistența, spectrul lipidic și apoproteinele, metabolismul purinic, indicii sistemului hemostazei, statutul imun și imunodeficiența, influența postmenopauzei la femei. În baza cercetărilor clinice, instrumentale și de laborator printre 201 pacienți hipertensivi cu SM a fost constatată următoarea rată a FR metabolici: HTA - la 100% pacienți; HAG/ DZ - la 100% pacienți; OA - la 129 (64,2%) pacienți; HTG - la 143 (71,1%)

pacienți și hipo-HDL-C – la 126 (62,7%) pacienți. Toți pacienții s-au repartizat conform prezenței a 3, 4 și 5 FR metabolici în felul următor: trei componente au avut 35 pacienți dintre care 21 (10,4%) pacienți cu HTA, HAG și HTG și 14 (7,0%) pacienți cu HTA, HAG și hipo-HDL-C; patru componente au avut 135 pacienți dintre care 37 (18,4%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, HTG și hipo-HDL-C; 54 (26,9%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, OA și HTG; 44 (21,9%) pacienți cu HTA, HAG/DZ, OA și hipo-HDL-C; cinci componente au avut 31 (15,4%) pacienți cu HTA, DZ, OA, HTG și hipo-HDL-C. Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metodele de analiză variațională, corelațională și discriminantă, ceea ce a permis sistematizarea datelor, formularea concluziilor și recomandărilor practice.

În concluzie, multe probleme referitoare la SM mai rămân a fi rezolvate, acesta fiind un concept complex, o coexistență a FR interrelaționați pentru BCV și DZ. Acești FR includ: dereglările metabolismului glucidic, HTA, DLP cu nivelurile sporite de TG și nivelurile scăzute ale HDL-C, și obezitatea, în special, OA. A fost demonstrat evident că, împreună cu acești FR, SM are o prevalență înaltă în toată lumea și un caracter epidemic, ceea ce este legat în mare măsură de epidemia mondială de obezitate și DZ. Diagnosticul precoce al SM la pacienții hipertensivi cu prezența măcar a unuia din factorii de risc metabolici ai BCV este extrem de necesar și rațional pentru aprecierea ulterioară a riscului sumar la pacienții respectivi și posibilitatea efectuării corecției complexe ale componentelor de bază ale SM. SM reprezintă o problemă de mare actualitate prin creșterea alarmantă a prevalenței acestuia, precum și datorită complexității mecanismelor fiziopatologice, multiplelor variante posibile de asocieri a componentelor clinice cu mare risc de a genera diverse complicații, numeroaselor situații diagnostice și a dificultății abordării terapeutice.

2. Hipertensiunea arterială – o componentă de bază a sindromului metabolic

În ce privește HTA, sunt puține date despre prevalența SM în populația hipertensivă și acestea sunt la fel contradictorii [2, 12, 82, 163, 217]. Un studiu european recent găsește prevalența SM la fel crescută printre pacienții cu HTA și TA necontrolată comparativ cu cei cu TA controlată (P<0,001) (66,5 vs 35,5%, respectiv), 95,3 % dintre pacienții cu SM și DZ de tip 2 erau cu TA necontrolată.

În rezultatul analizei complexe s-a ajuns la concluzia că SM este asociat cu un risc înalt al unui control ineficient al TA: rata erorii fiind de 2,56 pentru SM [147]. Într-un alt studiu brazilian, la 120 pacienți (60 femei), cu HTA și cu vârsta medie de 58,3 ±12,6 ani, s-a observat o prevalență a SM de 70,8% (95% CI; 61,8-78,8), predominant la femei (81,7% vs. 60,0%; p=0,009), fără diferență în diferite grupe de vârstă (71,4% la adulți și 70,2% la bătrâni) [95].

HTA, FR cardinal al patologiei cardiace, a fost inclus ca un component de bază al SM, de către toate ghidurile ce se referă la SM [28, 31, 108, 139]. WHO descrie valorile TA elevate atunci când TA ≥140/90 mmHg, iar NCEP/ATP III (folosește ca punct de referință valorile normal înalte ale TA ≥130/85 mmHg [88]. Pe de altă parte corelarea HTA cu SM este evidentă în patogenia obezității și la o bună parte din pacienți cu HTA sau obezitate se depistează SM [2, 25, 188, 207]. De fapt, SM este entitatea clinică care rezultă dintr-un fundament patofiziologic comun (de exemplu IR) și trebuie să fie considerat ca un FR CV [210, 216]. Într-adevăr, HTA este multifactorială și includerea acesteia printre criteriile de descriere se datorează prezenței extrem de răspândite a HTA în SM. Pe de altă parte, diferit grad al nivelului TA poate afecta profilul de risc CV al acestor pacienți, care evident va fi mai înalt la indivizii cu nivele de TA mai înalte [110].

2.1. Hipertensiunea arterială, hiperinsulinemia și insulinorezistența în sindromul metabolic

Aproximativ 50% hipertensivi au HI, și până la 75% indivizi cu DZ tip 2 sunt hipertensivi [162, 213]. Esența legăturii între HTA, IR, și BCV este complicată. Deși presupunerea despre interconexiunea între HTA și IR există un timp îndelungat, anume R.A. DeFronzo și E. Ferrannini au observat că pacienții cu HTA esențială au avut și IR, ceea ce a fost stabilit cu ajutorul clamp-testului hiperinsulinemic euglicemic; observația aceasta a concentrat atenția asupra componentului dat al SM. Totuși, după aprecierea prin concentrația IB, după utilizarea aprecierii modelului homeostazei insulinei (HOMA) sau a indicelui de IR – HOMAIR, s-a dovedit că IR contribuie doar moderat la răspândirea sporită a HTA în SM [16, 131, 182].

HTA frecvent apare la indivizi cu IR și este strâns asociată cu obezitatea [43, 188, 207]. Sunt multe mecanisme responsabile pentru legătura între HTA și IR [2, 216]. Pacienții cu HTA au intoleranță la glucoză și HI [32, 231], în

comparație indivizii cu TA normală; la ~50% populație neselectată cu HTA pot fi observate aceste schimbări [147, 148]. Prezența HI și a intoleranței la glucoză la un pacient cu HTA indică la prezența rezistenței la captarea glucozei stimulată de insulină [151, 254]. Ca și în cazul HI, defectul în acțiunea insulinei este prezent la indivizii obezi și nonobezi cu HTA și poate fi depistat după normalizarea stabilă a TA prin farmacoterapie [222, 232].

Faptul că IR și HI sunt ambele prezente la indivizi cu HTA [38], sporește posibilitatea că aceste schimbări pot juca un rol în reglarea TA. De exemplu, a fost arătat că HI sporește retenția renală a sodiului și activitatea SNS; procesele acestea duc la HTA [11, 26, 213]. Dereglările metabolismului insulinei pot fi observate la rudele de prima linie cu TA normală ale pacienților cu HTA, dar nu și la indivizii cu formele secundare ale HTA [162]. Cu toate acestea, următoarele trei fapte explică cum IR și HI sunt legate cu HTA esențială. În primul rând, pacienții cu HTA, ca un grup, au IR și HI. În al doilea rând, rudele de prima linie cu TA normală ale indivizilor cu HTA esențială sunt mai rezistenți la insulină. În al treilea rând, a fost demonstrat că HI, fiind o apreciere de surogat a IR, prognozează dezvoltarea ulterioară a HTA esențiale. Datele acestea susțin ideea că asocierea HTA cu alte componente ale SM poate fi atribuită existenței concomitente a IR și a HTA [16, 105].

2.2. Hipertensiunea arterială și obezitatea în sindromul metabolic

Adipocitele, atât cele din țesutul adipos visceral (ȚAV) și mai puțin probabil cele din țesutul adipos subcutanat (ȚAS), funcționează ca un organ endocrin, ce produce o varietate de citokine și hormoni, mulți dintre ei reglând homeostazia. Acestea includ în prim plan leptina, adiponectina și angiotensinogenul. Adipocitele pot secreta și alte substanțe ce afectează SNS indirect. Acestea includ acizii grași neesterificați și un releasing factor al aldosteronului. Magnitudinea producerii și secretării acestor substanțe depinde de masa totală a ȚA, totuși multe studii evidențiază rolul preferențial al adipocitelor viscerale [22, 174].

Un rol dominant în corelația dintre HTA și obezitate îl are hiperactivitatea SNS [213]. Legăturile dintre etiopatogenia obezității și SNS sunt multiple, și în multe cazuri nu sunt elucidate până la capăt. Leptina, un hormon secretat de adipocite nu doar reglează apetitul ci joacă și un rol important în cheltuielile de energie prin activarea SNS [23]. Leptinemia este înaltă la pacienții obezi,

ceea ce are un rol important în cauzarea hiperreactivității SNS [73]. Din contra, la pacienții obezi receptorii apetitului, sunt rezistenți la reglarea centrifugă a sistemului nervos central (SNC) [21], ceea ce duce la sporirea leptinemiei [255]. Locusul acțiunii leptinei în reglarea centripetă a SNC pare a fi în hipotalamusul ventromedial și dorsomedial [172]. Surplusul de norepinefrină, ca o consecință a hiperactivității SNS la obezi, implică afectarea rinichilor ca cei mai majori efectori ai activității SNS [84]. Creșterea acțiunii SNS asupra rinichiului, duce de la sine la creșterea reținerii de sare și apă, și respectiv la HTA [96]. Huggett et al. au demonstrat prin tehnici microneurografice hiperactivitatea SNS la pacienții normotensivi, nondiabetici și cu SM. Indivizii cu SM care în trecut au fost hipertensivi, aveau și hiperreactivitate a SNS: această ne sugerează că HTA semnificativ crește riscul CV la pacienții cu SM. Comprimarea rinichiului de către depozitele de grăsimi, modifică structura acestuia și poate duce după sine la HTA prin stimularea nervilor simpatici renali aferenți și prin inducerea HTA renovasculare [56].

Relația cauzală dintre HTA și obezitate poate fi biderecțională. La indivizii cu predispoziție la HTA, creșterea activității SNS este asociată cu reglarea centrifugă asupra receptorilor β-adrenergici, ceea ce duce la afectarea termoreglării și tendința de creștere a CA. La indivizii selectați după criteriile vârstă și sex în studiul Framingham sau observat că cei cu HTA aveau MC mai mare decât cei cu TA normală. Y. Allemann et al. au demonstrat că tinerii de sex masculin, descendenți de la părinți hipertensivi sunt mai mult susceptibili de a dezvolta obezitate de tip central urmată de un început de HTA în următorii 5 ani, în comparație cu indivizii fără istorie familiară de HTA [182]. Astfel, atât factorii genetici cât și cei de mediu pot corela obezitatea și HTA cu hiperactivitatea SNS în cadrul SM.

Așadar, HTA adesea este o parte a combinației dereglărilor antropometrice și metabolice care includ inițial OA și IR, apoi și alte tulburări metabolice din cadrul SM. Factorii asociați, de obicei, și dependenți parțial de obezitate și de IR, ca activitatea sporită a SNS, stimularea sistemului RAA, dereglările metabolismului renal al sodiului, disfuncția endotelială, și schimbările în vasele mari, pot juca rolul-cheie în HTA din SM. Înțelegerea mecanismelor implicate în SM și a asocierii cu HTA poate ajuta în definirea mai reușită a strategiilor pentru reducerea răspândirii SM și scăderea riscului CV și renal înalt, asociat cu starea aceasta.

2.3. Factorii de risc și aspectele clinico-hemodinamice la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic

Din lotul general de studiu la etapa inițială (409 pacienți) s-a selectat lotul de cercetare (294 pacienți hipertensivi), dintre care 201 pacienți (49,14%) cu SM (gr. I) și 93 pacienți (22,74%) fără SM (lotul de control, gr. II). Ceilalți 115 pacienți (28,12%) au fost respinși conform criteriilor de excludere din studiu (figura 2.1).

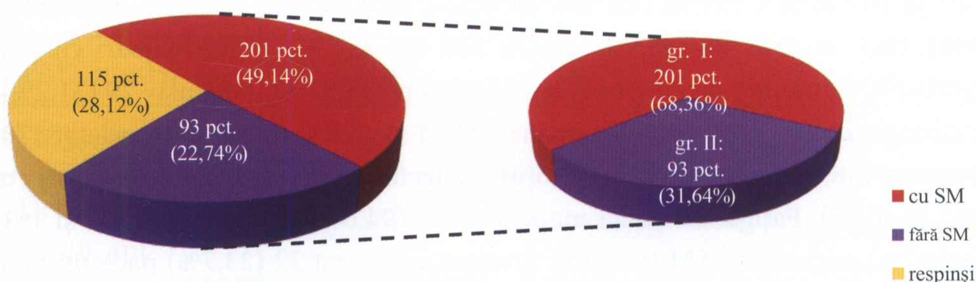


Figura 2.1. Repartizarea pacienților hipertensivi în loturile de studiu

Analiza indicilor clinico-hemodinamici la pacienții lotului studiat a relatat unele aspecte caracteristice pacienților cu SM. Astfel, acuzele pacienților au relevat deosebiri discrete la grupul de pacienți cu SM (gr. I) față de pacienții fără SM (gr.II) (figura 2.2).

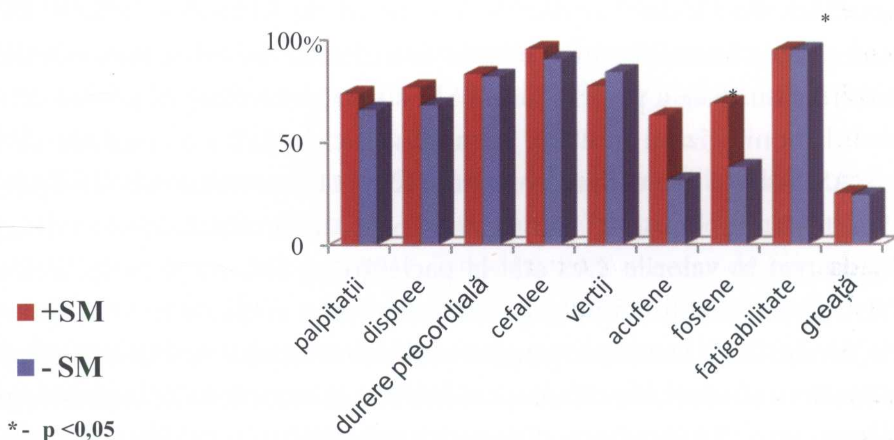


Figura 2.2. Manifestările clinice la pacienții lotului total în funcție de prezența la ei a SM

Acuze la palpitații au prezentat 209 (71,1%) pacienți – inclusiv 61 (65,6%) cazuri fără SM și 148 (73,6%) cazuri cu SM (p>0,05). Dispnee aveau 217

pacienți (73,8%) - inclusiv 63 (67,7%) cazuri fără SM și 154 (76,6%) cazuri cu SM (p>0,05). Dureri precordiale acuzau 243 (82,7%) pacienți - inclusiv 76 (81,7%) fără SM și 167 (83,1%) cu SM (p>0,05). Nu s-au semnalat dureri retrosternale. Iradierea durerii s-a constatat la 32 (10,9%) pacienți - inclusiv 9 (9,7%) cazuri fără SM și 23 (11,4%) cazuri cu SM (p>0,05). Cefaleea și vertijurile au fost caracteristice pentru majoritatea subiecților lotului. Astfel, cefalee s-a constatat la 276 pacienți (93,9%) - inclusiv 84 (90,3%) cazuri fără SM și 192 cazuri (95,5%) cu SM (p>0,05). Vertijuri au relatat 233 (79,3%) pacienți - inclusiv 78 (83,9%) cazuri fără SM și 155 (77,1%) cazuri cu SM (p>0,05). Acufene s-au constatat la 155 pacienți (52,7%) - inclusiv 29 (31,2%) cazuri fără SM și 126 (62,7%) cazuri cu SM (p<0,05). Fosfene au relatat 173 pacienți (58,8%) - inclusiv 35 (37,6%) cazuri fără SM și 138 (68,7%) cazuri cu SM (p<0,05). Fatigabilitate au menționat 88 (94,6%) pacienți fără SM și 191 (95,02%) pacienți cu SM (p>0,05). Grețuri au acuzat 22 (23,7%) pacienți fără SM și 50 (24,9%) pacienți cu SM (p>0,05). Deci, s-a constatat că pacienții cu SM față de cei fără SM au acuzat mai frecvent acufene și fosfene, diferența statistică fiind semnificativă.

Examenul obiectiv a relatat prezența infecțiilor cutanate în 94 cazuri (46,8%), caracterul tardiv de regenerare a microtraumatismelor la 75 pacienți (37,3%) în grupul de pacienți cu SM și lipsa acestora în grupul de pacienți fără SM.

Modificările hemodinamice inițiale determinate în urma intervievării și monitorizării inițiale a pacienților cu SM sunt reprezentate în tabelul 2.1. În rezultatul monitorizării indicilor hemodinamici inițiali s-a constatat că valorile TAS în lotul cercetat au constituit 156,2±1,2 mmHg, valorile TAD au fost 93,7±0,8 mmHg și FCC a constituit 76,7±0,65 b/min. Deosebiri discrete s-au remarcat în valorile TAS atât la pacienții cu SM, cât și la cei fără SM (157,4±1,6 vs 155,3±1,5 mmHg; p>0,05). Deosebiri evidente nu s-au observat nici în nivelul TAD la ambele grupuri evaluate (94,1±0,9 vs 95,5±0,6 mmHg; p>0,05). Nu s-au semnalat diferențe vădite nici în valorile FCC la ambele grupuri de pacienți (78,0±0,89 vs 77,6±0,99 b/min; p>0,05). Așadar, valorile medii inițiale ale TAS, TAD și FCC pentru pacienții cu SM fașă de cei fără SM nu s-au deosebit statistic semnificativ (p>0,05).

Tabelul 2.1

Valorile hemodinamice conform monitorizării iniţiale la pacienţii lotului studiat în funcţie de prezenţa SM, M±m

Indicii, unităţi de măsură	**Lot total (n=294)**	**+ SM (n=201)**	**- SM (n=93)**
TAS, mmHg	156,2±1,2	157,4±1,6	155,3±1,5
TAD, mmHg	93,7±0,8	94,9±1,1	95,1±0,9
FCC, c/min	76,7±0,6	78,3±0,9	76,8±1,0
Debutul HTA, vârsta, ani	40,7±0,8	42,6±0,8	39,2±0,9***
Durata HTA, ani	8,2±0,7	6,9±0,6	9,1±0,8**

*Notă: ** - p<0,01; *** - p<0,001; p - coeficientul semnificaţiei diferenţei indicilor la pacienţii cu SM faţă de pacienţii fără SM.*

Printre pacienţii lotului cercetat 19 (6,5%) dintre ei sufereau de HTA gr. I şi 275 (93,5%) - de HTA gr. II, iar printre pacienţii cu SM au fost 7 cazuri (3,5%) de HTA gr. I şi 194 cazuri (96,5%) de HTA gr. II. În acelaşi timp printre pacienţii fără SM au fost 12 cazuri (12,9%) de HTA gr. I şi 81 cazuri (87,1%) de HTA gr. II.

Intervievarea minuţioasă a pacienţilor a relevat o tendinţă mai tardivă a debutului HTA la pacienţii cu SM comparativ cu grupul de pacienţi fără SM (44,2±0,9 vs 37,6±0,8 ani; p<0,001). Totodată, este necesar de menţionat că caracterul debutului HTA a fost similar în grupurile studiate. Astfel, s-a demonstrat predominarea debutului lent cu sporirea treptată a valorilor HTA în 124 cazuri (61,7%) la pacienţii cu SM şi în 62 cazuri (66,7%) - la pacienţii fără SM. Însă debutul brusc al HTA, însoţit de valori înalte, dar în lipsa complicaţiilor, a fost caracteristic pentru 73 pacienţi (36,3%) din grupul I şi 32 pacienţi (34,4%) din grupul II. Concomitent s-a analizat evoluţia în timp a HTA la pacienţii cu SM, care a evidenţiat deosebiri marcante printr-o durată mai scurtă a bolii la ei faţă de cei fără SM (5,9±0,7 vs 9,8±0,9 ani; p<0,01).

Așadar, indicii examenului clinic nu variau semnificativ în grupele de pacienți cu SM și fără SM. Totodată, și valorile hemodinamice inițiale (TAS, TAD și FCC) nu s-au deosebit mult în cele două grupuri de pacienți cu și fără SM ($p>0,05$). În continuare datele obținute au mai permis de a constata că valorile veridic mai înalte ale vârstei la care a debutat HTA ($p<0,05$), și durata semnificativ mai mică a bolii ($p<0,05$) la grupul de pacienți cu SM induc ipoteza existenței unor condiții speciale, care au accelerat evoluția HTA, în cazul de față – influența perturbărilor existente ale metabolismului cercetate minuțios în studiul dat și ca urmare, posibil, a modificărilor endoteliului vascular la această categorie de pacienți cu SM.

Pentru pacienții cu SM sunt caracteristici mai mulți factori de risc (FR), care au inclus nu numai particularități ale activității fizice, alimentației, predispoziția genetică și prezența pentru HTA, DZ tip 2 și dislipidemie, dar și tabagismul, abuzul de alcool etc. În studiul nostru a fost observată o diversitate a FR, care au fost caracteristici mai mult sau mai puțin pacienților cu sau fără SM (tabelul 2.2).

Printre FR menționați un loc foarte important îl ocupă sedentarismul, care, după cum se vede din tabel, a fost prezent la ambele grupuri, diferența frecvenței căruia a fost nesemnificativă (76,1% – grupul cu SM și 64,2% – grupul fără SM; $p>0,05$). Activitatea fizică mai înaltă a fost caracteristică pentru 23,9% de pacienți cu SM și 35,8% – fără SM ($p>0,05$). În acest context este de menționat că 84 (41,8%) pacienți din lotul pacienților cu SM au manifestat activitate fizică minimă, 69 (34,3%) pacienți au consemnat activitate fizică moderată și 48 (23,9%) pacienți au manifestat activitate fizică majoră (intensă). Astfel, în lotul pacienților fără SM s-a constatat predominarea pacienților cu activitate fizică excesivă, iar în lotul pacienților cu SM – a celor cu activitate fizică minimă, loturile deosebindu-se statistic semnificativ ($p<0,05$).

Datele despre alimentația pacienților cu SM au relevat că 106 (52,7%) pacienți au prezentat o alimentație cu regim dereglat (mai puțin de 3 mese/zi) și 93 (46,3%) pacienți s-au alimentat la regim (3 mese/zi). Alimentația cu regim dereglat nu s-a deosebit în ambele grupuri la pacienții cu și fără SM (52,7% vs 50,4%; $p>0,05$) și alimentația cu regim nedereglat s-a înregistrat la fel de egal în ambele grupuri de pacienți (46,3% vs 48,5%; $p>0,05$). Astfel, s-a constatat că la pacienții cu SM față de cei fără SM s-au manifestat la fel alimentația la regim și alimentația cu regim dereglat ($p>0,05$).

Excesul de grăsimi animaliere în alimentație (figura 2.3) a fost semnificativ mai frecvent la pacienții cu SM (64,2% vs 24,92%; p<0,01), iar consumul nelimitat de produse lactate cu conținut sporit de grăsimi a fost întergistrat similar în ambele grupuri (39,3% vs 33,4%; p>0,05). Astfel, în lotul pacienților cu SM veridic mai frecvent au fost utilizate în alimentație grăsimile de origine animalieră ce conțin acizi grași saturați. Evidente deosebiri s-au determinat și în consumul nelimitat de produse făinoase cu predominarea certă a acestora la pacienții cu SM (84,15% vs 41,83%; p<0,001).

Tabelul 2.2

Caracteristica factorilor de risc la pacienții cu sindrom metabolic, %

Factorii de risc	+SM (n=201)	-SM (n=93)	χ^2
Sedentarismul	76,1	64,2	2,07
Activitatea fizică înaltă	23,9	35.8	1,94
Alimentație cu regim dereglat	52,7	50,4	0,07
Alimentație cu regim nedereglat	46,3	48,5	1,98
Consumul nelimitat de grăsimi animaliere	64,2	24,92***	33,14
Consumul nelimitat de produse lactate cu conținut sporit de grăsimi	39,3	33,4	1,59
Consumul nelimitat de produse făinoase	84,15	41,83***	16,97
Consumul exagerat al sării de bucătărie în alimentație	39,3	37,2	0,26
Consumul exagerat de lichide	57,03	0***	42,35
Abuzul de ceai tare, cafea	25,4	29,8	0,68
Sindromul alimentației nocturne	95,12	22,08***	61,12
Deficitul cronic de somn	47,39	23,4**	14,05
Prezența stresului psihoemoțional cronic	63,8	57,9	0,57
Abuzul de alcool	14,9	7,28**	11,46

Tabagismul	36,32	19,29**	15,17
Suspendarea bruscă a sportului de performanță	54,2	43,5	1,21
Predispunerea eredo-colaterală pentru HTA	61,7	88,1***	21,96
Cauzele cardiovasculare de deces al rudelor	34,8	64,6*	9,02
Predominarea obezității la rudele apropiate	75,3	30,7**	15,19
Obezitatea în perioada pubertății	5,2	27,1**	12,53
Ereditatea agravată privitor la DZ tip 2	69,1	8,4***	37,51

Notă: - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; p – coeficientul semnificației diferenței indicilor la pacienții cu și fără sindrom metabolic.*

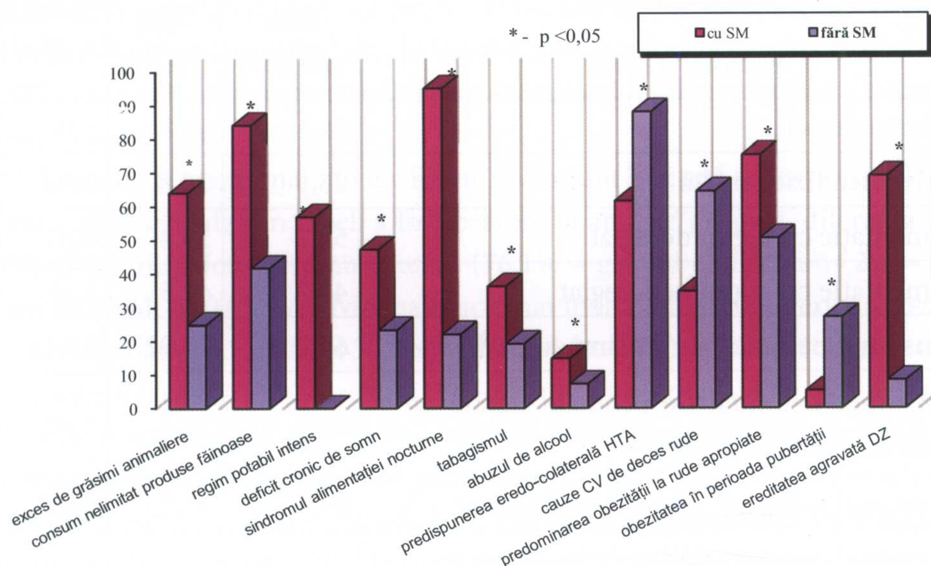


Figura 2.3. Particularități ale unor factori de risc din stilul de viață la pacienții cu SM

În ambele grupuri au fost cazuri de consum exagerat de sare de bucătărie în alimentație (39,3% vs 37,2%; p>0,05). Consumul excesiv al sării de bucătărie (adăugarea sării de bucătărie în bucate înainte de a le gusta) l-au menționat 79 (39,3%) pacienți cu SM. Relevant este că 151 (75,1%) pacienți cu SM au menționat adăugarea sării de bucătărie în cazul când bucatele „nu sunt sărate". Pentru pacienții cu SM a fost caracteristic într-o măsură mai mare un regim potabil veridic mai intens (57,03 % vs 0%; p<0,001).

Deficitul cronic de somn a fost semnificativ mai caracteristic pacienților cu SM (47,39% vs 23,4%; $p<0,01$). Deosebiri semnificative s-au observat și în specificul alimentației lotului estimat. Astfel, la pacienții cu SM a fost veridic mai frecvent constatat sindromul „alimentației nocturne" (caracterizat prin anorexie, insomnie, administrarea a 50% din alimentația diurnă după ora 19.00) (95,12% vs 22,08%; $p<0,001$). Un alt FR, nu mai puțin important, a fost stresul psihoemoțional cronic, a cărui prevalență este similară la ambele grupuri de pacienți (63,8% vs 57,9%; $p>0,05$)

Cert mai frecvente au fost și cazurile de tabagism la pacienții cu SM (36,32 % vs 19,29 %; $p<0,01$), pacienții fără SM manifestând o durată medie a tabagismului de 26,42±1,74 ani vs 13,21±2,03 ani la pacienții cu SM ($p<0,01$), numărul mediu de țigări fumate/zi fiind pentru pacienții fără SM de 15,26±2,38 vs 27,14±1,82 pentru cei cu SM ($p<0,05$). Deci, cât privește numărul fumătorilor loturile s-au prezentat omogene, cu o durată medie semnificativ mai mare la pacienții fără SM, în timp ce numărul mediu de țigări fumate/zi a fost mai mare la cei cu SM.

Abuzul de alcool (consum zilnic a mai mult de două doze de alcool) a fost veridic mai frecvent expus de pacienții cu SM (14,9% vs 7,28%; $p<0,05$), iar abuzul de ceai tare / cafea a fost egal în ambele grupuri cu și fără SM (25,4% vs 29,8%; $p>0,05$). Iar suspendarea bruscă a sportului de performanță nu s-a deosebit veridic în ambele grupuri cu și fără SM (54,2% vs 43,5%; $p>0,05$).

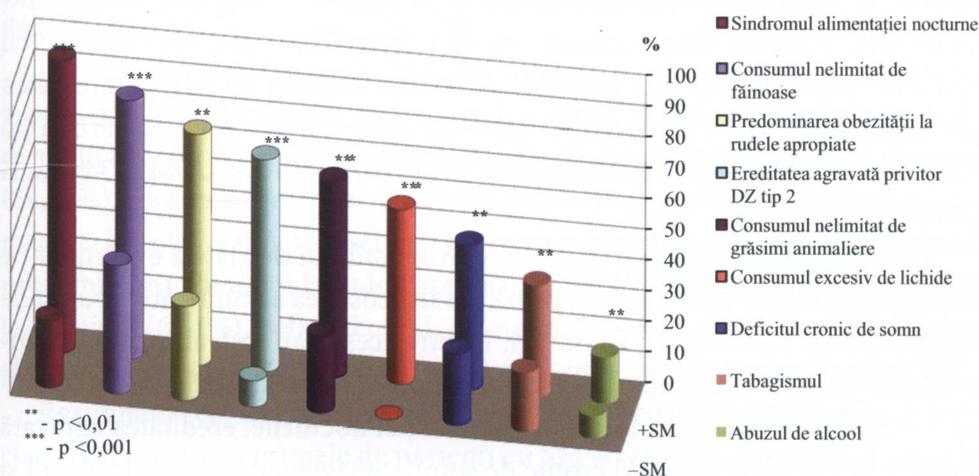


Figura 2.4. Factorii stilului de viață caracteristici pacienților cu sindrom metabolic

Referitor la predispoziţia eredo-colaterală pentru HTA în studiul nostru au fost cu o diferenţă semnificativă 61,7% cazuri în grupul cu SM şi 88,1% cazuri în grupul de control ($p<0,01$) şi cauzele de deces cardiovasculare (CV) ale rudelor s-au deosebit semnificativ în ambele grupuri (34,8% vs 64,6%; $p<0,05$). Astfel, s-a constatat o predispunere eredo-colaterală pentru HTA veridic mai frecventă la pacienţii fără SM, precum şi o prezenţă mai frecventă a cauzelor CV de deces (deces subit, stroke, IMA) ale rudelor la ei. Administrarea unui tratament antihipertensiv sistematic, efectuat până la includerea pacienţilor în studiu, au menţionat-o 62 (30,8%) pacienţi cu SM, iar 139 (69,2%) pacienţi cu SM au menţionat administrarea tratamentului antihipertensiv nesistematic. Ca urmare a tratamentului antihipertensiv administrat pacienţilor până la includerea în studiu, cifrele ţintă a TA au fost atinse de către 166 (82,6%) pacienţi cu SM. Predominarea obezităţii la rudele apropiate a fost constatată cu o diferenţă veridică la 75,3% din pacienţii cu SM şi la 30,7% – fără SM ($p<0,01$). În perioada pubertăţii au avut obezitate cu certitudine mai mulţi pacienţi din grupul II (5,2% vs 27,1%) ($p<0,01$). Ereditatea agravată pentru DZ tip 2 a fost veridic mai frecventă la pacienţii cu SM (69,1% vs 8,4%) ($p<0,001$).

Analizând frecvenţa dislipidemiei s-au constatat valori ale Co total ≥4,5 mmol/l la 148 (73,6%) pacienţii cu SM şi 61 (65,6%) – fără SM. În rezultatul determinării LDL-C în lotul studiat s-a constatat mărirea nivelului cu ≥2,5 mmol/l la 186 (92,5%) pacienţi cu SM şi 78 (83,9%) – fără SM. Analiza nivelului TG a relevat valori avansate cu ≥1,7 mmol/l în 169 cazuri (84,1%) cu SM şi în 52 cazuri (55,9%) – fără SM. Estimarea valorilor HDL-C la totalitatea pacienţilor evaluaţi a demonstrat existenţa reducerii nivelului la bărbaţi cu <1,0 mmol/l şi femei cu <1,3 mmol/l în 171 cazuri (85,1%) cu SM şi 34 cazuri (36,6%) – fără SM.

Analiza selectivă discriminantă a factorilor stilului de viaţă a evidenţiat pe cei mai importanţi (9 la număr), prin care se deosebea semnificativ grupul de bolnavi cu SM faţă de grupul fără SM. Printre aceştia au fost: alimentaţia nelimitată în grăsimi animaliere, consumul nelimitat de produse făinoase, consumul exagerat de lichide, sindromul alimentaţiei nocturne, ereditatea agravată privitor la DZ tip 2, deficitul cronic de somn, tabagismul, abuzul de alcool şi predominarea obezităţii la rudele apropiate (figura 2.4).

Tabelul 2.3

Prezența factorilor stilului de viață la pacienții lotului studiat în funție de sindromul metabolic, %

Parametrii	+SM nr. 63	-SM nr. 56	p
Sindromul alimentației nocturne	95,12	22,08	<0,001
Consumul nelimitat de produse făinoase	84,15	41,83	<0,001
Predominarea obezității la rudele apropiate	75,3	30,7	<0,01
Ereditatea agravată privitor la DZ tip 2	69,1	8,4	<0,001
Consumul nelimitat de grăsimi animaliere	64,2	24,92	<0,001
Consumul exagerat de lichide	57,03	0	<0,001
Deficitul cronic de somn	47,39	23,40	<0,01
Tabagismul	36,32	19,29	<0,01
Abuzul de alcool	14,9	7,28	<0,01
Prognosticul IR	95,1	84,08	

Analiza discriminantă, folosind 9 variabile prezentate în tabelul 2.3, permite prognozarea IR în 95,1% din cazuri la pacienți cu SM și lipsa acesteia în 84,08% din cazuri la pacienți fără SM.

Deosebirea esențială constă în faptul că la pacienții cu SM au fost mai frecvente cazurile de alimentație abuzivă preponderent în orele serii – sindromul alimentației nocturne (95,12%) asociat cu consumul nelimitat de produse făinoase (84,15%), consumul nelimitat de grăsimi animaliere (64,2%) și consumul exagerat de lichide (57,03%). De asemenea, pentru pacienții cu SM a fost caracteristic predominarea obezității la rudele apropiate (75,3%), ereditatea agravată privitor la DZ tip 2 (69,1%), deficitul cronic de somn (47,39%), tabagismul (36,32%) și abuzul de alcool (14,9%) – ceea ce a fost mai puțin specific pacienților fără SM.

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, indicii examenului clinic nu variau semnificativ în grupele de pacienți cu SM și fără SM. Totodată, și valorile hemodinamice inițiale (TAS, TAD și FCC) nu s-au deosebit mult în cele două grupuri de pacienți cu și fără SM ($p>0,05$). În continuare datele obținute au mai

permis de a constata că valorile veridic mai înalte ale vârstei la care a debutat HTA (p<0,05), și durata semnificativ mai mică a bolii (p<0,05) la grupul de pacienți cu SM. Studiul minuțios al FR la pacienții cu SM a permis următoarele relatări: sedentarismul s-a constatat veridic mai frecvent în lotul pacienților cu SM – a celor cu activitate fizică minimă, iar predominarea evidentă a pacienților cu activitate fizică excesivă s-a constatat anume în lotul pacienților fără SM (p<0,05). La pacienții fără SM predomină semnificativ alimentația la regim (p<0,05), iar la cei cu SM – alimentația cu regim dereglat (p<0,05). Excesul de grăsimi animaliere în alimentație la fel a fost semnificativ mai frecvent la pacienții cu SM (p<0,01). Evidente deosebiri s-au determinat și în consumul nelimitat de produse făinoase cu predominarea certă a acestora la pacienții cu SM (p<0,001). Pentru pacienții cu SM a fost caracteristic într-o măsură mai mare un regim potabil veridic mai intens (p<0,001). Deficitul cronic de somn a fost semnificativ mai caracteristic pacienților cu SM (p<0,05) la care a fost veridic mai frecvent constatat și sindromul alimentației nocturne (p<0,001). Cert mai frecvente au fost și cazurile de tabagism la pacienții cu SM (p<0,05). Abuzul de alcool a fost veridic mai frecvent expus de pacienții cu SM (p<0,05). Predispoziția eredo-colaterală pentru HTA cât și cauzele CV de deces ale rudelor au fost cu o diferență semnificativă mai joasă în grupul cu SM (p<0,01 și p<0,05). Vârsta medie la care a debutat HTA a fost mai avansată la pacienții fără SM (p<0,01). Administrarea unui tratament antihipertensiv sistematic, până la includerea pacienților în studiu, au menționat-o mai frecvent pacienții cu SM (p<0,05). Predominarea obezității la rudele apropiate a fost constatată cu o diferență veridică la pacienții cu SM (p<0,05). Ereditatea agravată pentru DZ tip 2 a fost menționată veridic mai frecvent la pacienții cu SM (p<0,001).

În concluzie, HTA este o componentă a dereglărilor metabolice care includ inițial IR și OA, apoi și alte tulburări metabolice din cadrul SM. Factorii dependenți parțial de obezitate și de IR, precum sunt activitatea sporită a SNS, stimularea sistemului RAA, dereglările metabolismului renal al sodiului, disfuncția endotelială, și schimbările în vasele mari, pot juca rolul-cheie în patogeneza HTA din SM. Înțelegerea mecanismelor implicate în SM și a asocierii cu HTA poate ajuta în definirea mai reușită a strategiilor pentru reducerea răspândirii SM și scăderea riscului CV și renal înalt, asociat cu starea respectivă. Analiza lotului cercetat a demonstrat, că indicii clinico-hemodinamici nu se deosebesc veridic în cele două grupuri de pacienți cu și fără SM. Studiul FR

a constatat o frecvență semnificativ mai înaltă la pacienții cu SM față de cei fără SM în 9 factori de risc ai stilului de viață: excesul de grăsimi animaliere în alimentație, consumul nelimitat de produse făinoase, regimul potabil mai intens, deficitul cronic de somn, sindromul alimentației nocturne, cazurile de tabagism, abuzul de alcool, ereditatea agravată pentru DZ tip 2, predominarea obezității la rudele apropiate. Și, invers, predispoziția eredo-colaterală pentru HTA cât și cauzele CV de deces ale rudelor au fost cu o diferență semnificativă mai joasă în grupul cu SM.

3. Tulburările metabolismului glucidic și sindromul metabolic. Insulinorezistența, mecanisme de dezvoltare, metode de apreciere

Numărul total al persoanelor cu DZ tip 2 în 2000 a fost apreciat la 171 milioane (2,8% din populația lumii), e prognosticată creșterea cifrei spre 2030 până la 366 milioane (6,5%) [262]. Actualmente, la nivel mondial, deja peste 200 de milioane de oameni au DZ și 80% din ei mor de complicații CV [38, 127]. Prevalența TAG variază între 3-10% la populația Europeană și aproximativ 17% la Americanii supraponderali. Este estimat că peste 300 milioane de oameni au TAG în toată lumea [182]. Prediabetul include GBM și TAG [11, 111]. Aproximativ 70-75% din indivizi cu prediabet se includ în caracteristicile SM. Prediabetul are o putere de prezicere a BCV similară cu cea a SM, dar această putere poate fi explicată de FR ce îl acompaniază [94]. HTA afectează aproximativ 70% dintre pacienții diabetici și se întâlnește de 2 ori mai frecvent la pacienții cu DZ tip 2 vs cei fără DZ [105]. Rezultatele studiului ARIC au demonstrat dezvoltarea DZ tip 2 de 2,5 ori mai frecvent la persoanele hipertensive vs cei normotensivi [64]. Prevalența coexistenței HTA și DZ tip 2 variază în dependență de grupul etnic, rasial sau social. Alt studiu european recent găsește prevalența DZ de tip 2 de asemenea crescută printre pacienții cu HTA și TA necontrolată comparativ cu cei cu TA controlată ($p<0.001$) (41,1 vs 9,8%, respectiv) și la o analiză complexă s-a ajuns la concluzia ca DZ este asociat cu un risc înalt a unui control ineficient al TA: rata erorii fiind de 5,16 pentru DZ [147]. Astfel, DZ tip 2 este un FR independent pentru BCC și riscul crește substanțial în cazul când HTA este prezentă - de aici și importanța studierii precoce a tulburărilor metabolismului glucidic ca una din componentele clinice la pacienții cu SM.

3.1. Insulina, hiperinsulinemia și insulinorezistența în sindromul metabolic

Multiple studii au demonstrat interrelația dintre IR și prezența FR pentru BCV [1, 11, 42, 162]. Etiologia IR este explicată prin mai mulți factori: genetici, sedentarismul, ponderea, cantitatea și topografia ȚA, supraalimentația, alimentația bogată în lipide animaliere [182]. IR presupune dereglarea acțiunii biologice a insulinei [102], manifestată prin inhibarea transportului glucozei în celule sub acțiunea insulinei [19]. Consecința metabolică la scăderea transportului glucozei în celule este creșterea glicemiei în spațiul extracelular, care este persistentă, pentru a stimula cronic secreția celulelor ß-pancreatice [215]. Acest mecanism este caracteristic pentru țesuturile sensibile la insulin. Astfel, IR presupune micșorarea utilizării glucozei de către țesutul muscular. Principalii utilizatori ai glucozei după țesutul muscular sunt ȚA și creierul [50, 155, 241].

Mecanismele ce explică micșorarea sensibilității către insulină nu sunt pe deplin studiate [268]. Defectele posibile ce cauzează IR pot fi la nivel de prereceptor, receptor și postreceptor. Creșterea rezistenței periferice la acțiunea insulinei este urmată de o creștere insulinică corespunzătoare care reduce glicemia la limite normale - HI [213, 214]. Inițial compensarea poate fi completă, indicele ei fiind valoarea crescută a insulinei plasmatice. Stimularea cronică nefiziologică de durată este urmată de secreția de către celulele β-pancreatice nu numai a insulinei, ci și a unui procent mărit de proinsulină, aceasta fiind o moleculă cu acțiune hipoglicemiantă redusă [19, 215]. La o persoană sănătoasă proinsulina constituie 5% din circulație, pe când la pacienții cu IR poate atinge 20-30%. Astfel se explică faptul că acțiunea hipoglicemiantă nu mai corespunde valorii insulinei circulante, care include ambele componente - insulina și proinsulina. Acest proces este numit pseudohiperinsulinism, deoarece odată cu sustragerea fracției proinsulinei insulina circulantă va avea valori normale [182].

HI treptat este înlocuită printr-o perioadă de pseudonormalizare a insulinemiei și apoi de hipoinsulinism. În perioada de pseudonormalizare a insulinemiei concentrația plasmatică a insulinei este aparent normală. Trecerea de la hiperinsulinism la hipoinsulinism depinde de capacitatea secretorie a celulelor b-pancreatice [210]. În prezența unor tulburări secretorii b-celulare „latente" intervenția IR va conduce repede la TAG care evoluează la fel cu HI

[213, 214]. TAG se dezvoltă într-o perioadă îndelungată (luni, ani), încât secreția de insulină apreciată la un grup mare de pacienți poate varia de la valori puțin ridicate la valori scăzute [254]. După o anumită perioadă de timp (câțiva ani), apar manifestările DZ tip 2, caracterizate printr-o GB crescută ≥110 mg/dl (6,1 mmol/l) și o hiperglicemie postprandială exagerată (≥200 mg/dl) care persistă mult peste 2 ore de la aportul alimentar [182]. Ultima etapă este asociată cu o scădere progresivă a capacității secretorii a celulelor b-pancreatice și a valorilor insulinei plasmatice [19].

3.2. *Determinarea insulinorezistenței în sindromul metabolic*

Conform datelor WHO și ADA, în scopul aprecierii IR sunt aplicate mai multe metode: testul-clamp, testul oral de toleranță la glucoză (TOTG), cu determinarea insulinei și peptidei-C și testul intravenos de toleranță la glucoză [131]. La moment cel mai accesibil și ușor de implementat în practică este TOTG – „standardul de aur" în diagnosticarea homeostazei alterate a glucozei [151]. Acesta permite aprecierea insulinemiei și peptidemiei-C. Din relatările lui G. Reaven, corelația dintre IR și insulina serică poate fi apreciată prin „testul clămp", dar TOTG cu determinarea insulinei și peptidei-C permite aflarea gradului de HI [115]. Conform protocolului standard, alterarea GB se consideră valorile între 5,6 mmol/l (100 mg/dl) - 6,9 mmol/l (125 mg/dl). Se afirmă prezența DZ tip 2 la determinarea valorilor GB serice ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) sau ≥11,1 mmol/l (200 mg/dl) peste 2 ore după administrarea a 75 g glucoză diluată. TAG se consideră a fi în limitele de la 7,8 mmol/l (140 mg/dl) la 11,0 mmol/l (199 mg/dl) după 2 ore de la administrarea glucozei [151]. M. Schmidt et al. au relatat în studiul efectuat care a inclus 8286 pacienți că scriningul bazat pe TOTG a fost eficient și practic în determinarea stării de HG [50, 155, 241]. Unele studii susțin că valorile GB nu totdeauna detectează alterarea metabolismului glucidic, fiind rațională aplicarea TOTG. Conform criteriilor ADA, valorile GB se consideră a fi informative pentru diagnosticul DZ la un nivel ≥6,1mmol/l, dar nu pentru aprecierea TAG. În acest scop este recomandat TOTG [11, 111]. Majoritatea studiilor au arătat că TOTG este accesibil, informativ și aplicabil în studii epidemiologice [94, 162].

Câteva estimări surogat bazate pe nivelurile GB și insulinei, incluzând modelul stabilit al homeostazei pentru rezistența insulinică ($HOMA_{IR}$) și indicele de control cantitativ al sensibilității insulinice (QUICKI) [130], au fost

raportate în calitate de indici buni ai sensibilității insulinice în HTA. S-a demonstrat că a existat o corelație semnificativă între rezultatele clampelor glicemice și $HOMA_{IR}$ la subiecții hipertensivi și a sugerat folosirea indicelui în calitate de estimare surogat pentru IR în HTA. QUICKI este aproape identic cu forma ecuației simple a $HOMA_{IR}$, excepție fiind faptul că QUICKI folosește o formulă de transformare a producerii de glucoză. Abassi F. și Reaven G. M. au comparat QUICKI și $HOMA_{IR}$ cu SSPG la 490 subiecți nondiabetici și au notat că metoda QUICKI nu a fost mai îndeaproape legată cu SSPG comparativ cu $HOMA_{IR}$, existând o corelație aproape perfectă (r=-0,99) între valorile QUICKI și $HOMA_{IR}$. Sarafidis et al. au evaluat performanța câtorva manipulări matematice a concentrațiilor de insulină și/sau glucoză pe nemâncate la IR surogat într-o cohortă de subiecți cu HTA și DZ. Datele lor au relatat că $HOMA_{IR}$ a fost cel mai binevenit pentru valorile M din clampe. $HOMA_{IR}$ a explicat 51,4% din variabilitatea valorilor M în analizele multiple de regresie, în timp ce QUICKI a explicat numai 36,6%. Rezultatele sugerează că estimările IR folosind QUICKI în HTA nu au fost superioare celor din $HOMA_{IR}$ [228].

3.3. Diabetul zaharat tip 2 nu exclude sindromul metabolic

DZ tip 2 este o maladie cronică degenerativă epidemică, asociată cu complicații de durată: retinopatia, nefropatia și neuropatia [175, 267]. Aceste complicații sunt influențate nu numai de durata DZ, dar și de nivelul glicemiei cronice. Astfel, valorile relativ înalte ale HbA_{1c} deseori sunt asociate cu creșterea frecvenței complicațiilor. Rezultatele studiului UKPDS au relatat că, în scopul prevenirii complicațiilor microvasculare la pacienții diabetici, este necesar un control glicemic adecvat, care este posibil prin determinarea HbA_{1c} [74]. Astfel, ADA pentru acești pacienți recomandă de a menține nivelul HbA_{1c} sub 6,5%, GB serice - de 5,0-7,0 mmol/l (90-120 mg/dl), iar glucozei postprandiale de vârf – până la 10 mmol/l (<180 mg/dl) [45]. DZ tip II este asociat cu alterarea relaxării dependente de endoteliu - disfuncție endotelială [11, 74, 184]. Mai multe studii, printe care și Framingham, a menționat faptul că DZ tip 2 este un FR major pentru dezvoltarea patologiei și evenimentelor CV [50]. Rezultatele unor studii au remarcat că menținerea valorilor TA sub 130/85 mm Hg la populația diabetică a redus semnificativ complicațiile CV [105, 161, 232]. Asfel, HI, fiind o reacție de compensare, penru menținerea adecvată a

transportului de glucoză în celulă, în acelaşi timp este patologică, influenţând mai multe verigi metabolice, urmate de dezvoltarea şi progresia aterogenezei.

Aşadar, asocierea dereglărilor spectrului glucidic la pacienţii cu SM reprezintă de fapt diferite etape de evoluţie a IR, manifestate iniţial prin hiperfuncţia aparatului secretor al celulelor β-pancreatice - GBM/HI, TAG/HI, urmată mai târziu de declinul acesteia – decompensarea funcţiei celulelor-β şi accelerarea apariţiei DZ tip 2. Modificările multiple ale spectrului glucidic la pacienţii cu SM se manifestă prin: valori ale GB, IB şi peptidei-CB mai înalte şi cert sporite ale HG, HI şi hiperpeptidemiei-C după TOTG cât şi valori majorate ale HbA_{1c}. Unii din aceşti indici pot corela direct cu indicii obezităţii.

3.4. *Manifestările metabolismului glucidic, hiperinsulinemia şi insulinorezistenţa la pacienţii cu sindrom metabolic*

Deoarece la etapa actuală se consideră că IR deţine un rol primordial în dezvoltarea mai multor modificări caracteristice pacienţilor cu SM, una dintre sarcinile de bază ce a fost prevăzută în acest compartiment al studiului a constituit determinarea modificărilor spectrului glucidic la pacienţii cu SM. Astfel, la pacienţii lotului total valorile medii ale GB estimate iniţial au constituit 5,57±0,3 mmol/l şi au semnalat deosebiri semnificative în grupul pacienţilor cu SM (gr. I) faţă de grupul celor fără SM (gr. II) (6,4±0,5 vs 4,3±0,2 mmol/l; p<0,001). Modificările caracteristice ale ambelor grupuri sunt reprezentate în figura 3.1.

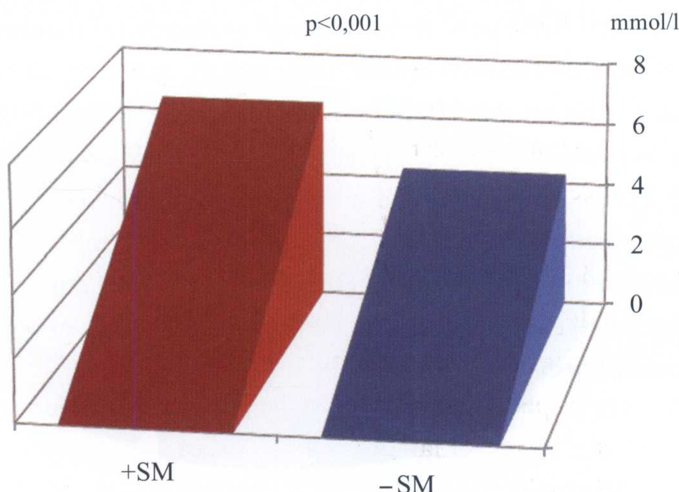


Figura 3.1. Valorile iniţiale ale GB la pacienţii lotului cercetat în funcţie de prezenţa SM

Prin urmare, inițial deja valorile medii ale lotului cu SM erau minimum de nivelul GB modificate (GBM) conform clasificării ADA (2003). Ulterior, pentru aprecierea stării spectrului glucidic la pacienții lotului studiat am aplicat criteriile de apreciere ale WHO (1999) și ADA (2003), conform cărora dacă GB apreciată în serul sângelui venos este ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) - se consideră un indice al DZ tip 2, dacă este ≥5,6 mmol/l (≥100 mg/dl) și <7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) - se consideră un indice al GBM sau TAG, dacă este <5,6 mmol/l (≥100 mg/dl) - se consideră un indice al RNG. La toți nondiabeticii s-a efectuat TOTG. Conform TOTG dacă G2h (peste 2 ore de la ingestia a 75 g glucoză) apreciată în serul sângelui venos este ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) - se consideră un indice al DZ tip 2, dacă este ≥7,8 mmol/l (≥140 mg/dl) și <11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) - se consideră un indice al TAG, dacă este <7,8 mmol/l (≥140 mg/dl) - se consideră un indice al GBM sau RNG.

Evaluarea preventivă a spectrului glucidic în baza GB la pacienții lotului total (±SM) a relevat că la 87 (29,59%) pacienți a fost diagnosticat DZ tip 2, iar 207 (70,41%) pacienți au fost nondiabetici, cu homeostazia modificată a glucozei, dintre care: 114 (38,8%) pacienți - cu TAG sau GBM și 93 (31,6%) pacienți - cu RNG.

Ulterior, la pacienții nondiabetici a fost prevăzută determinarea valorilor glicemiei, a insulinemiei și a peptidemiei-C bazale, cât și la 2 ore de test oral de toleranță la glucoză (TOTG). Conform relatărilor lui G. Reaven, corelația dintre IR determinată prin testul „clamp" și răspunsul insulinic în timpul TOTG este veridică. Conform opiniei unor autori, mai corectă este afirmația că TOTG determină nu atât IR, cât expresia HI, care la rândul său deține un rol principal în patogenia dezvoltării manifestărilor clinice ale SM.

În cadrul TOTG, estimarea GB a relatat deosebiri veridice ale valorilor acesteia în grupurile cu și fără SM (5,2±0,4 vs 4,7±0,2 mmol/l; p<0,05), iar determinarea glicemiei după 2 ore (G2h) de TOTG, după cum se vede din figura 3.2, a demonstrat valori cert sporite în grupul I față de grupul II (7,6±0,5 vs 5,4±0,2 mmol/l; p<0,001).

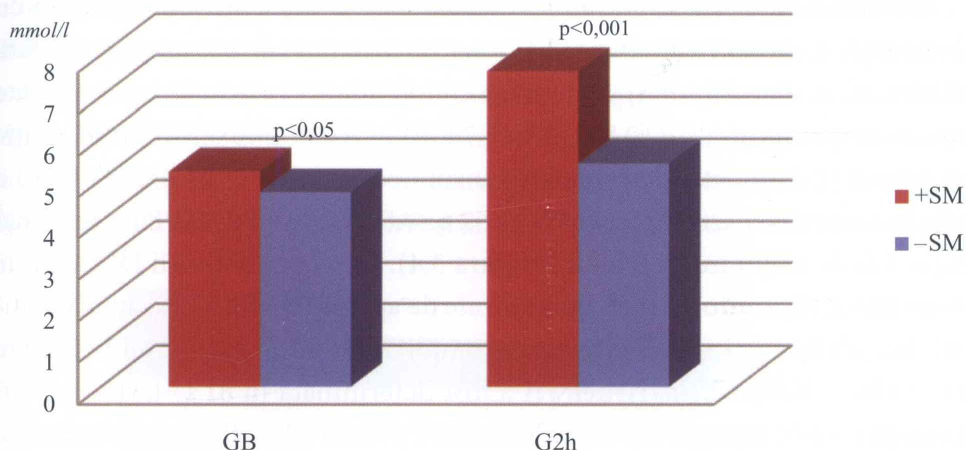


Figura 3.2. Valorile glicemiei în cadrul TOTG la pacienții cu SM față de cei fără SM

După efectuarea TOTG conform G2h la 55 pacienți (18,71%) s-a confirmat TAG (G-2h fiind între 7,8-11,1 mmol/l), la 54 pacienți (18,37%) - GBM (G2h fiind <7,8 mmol/l, iar GB fiind ≥5,6 mmol/l), iar la 93 pacienți (31,63%) - RNG (G2h fiind <7,8 mmol/l, iar GB fiind <5,6 mmol/l). Ultimele 93 cazuri cu RNG s-au dovedit a fi doar pacienți fără SM, iar celelalte cazuri - pacienții cu SM. Concomitent, în rezultatul efectuării TOTG au mai fost înregistrate și 5 cazuri (2,5%) de DZ tip 2 (glicemia >11,1 mmol/l) plusate fiind la celelalte 87 cazuri conform nivelului GB determinate în studiul prezent și, astfel, DZ tip 2 a fost constatat sumar în 92 cazuri (31,29%) (figura 3.3).

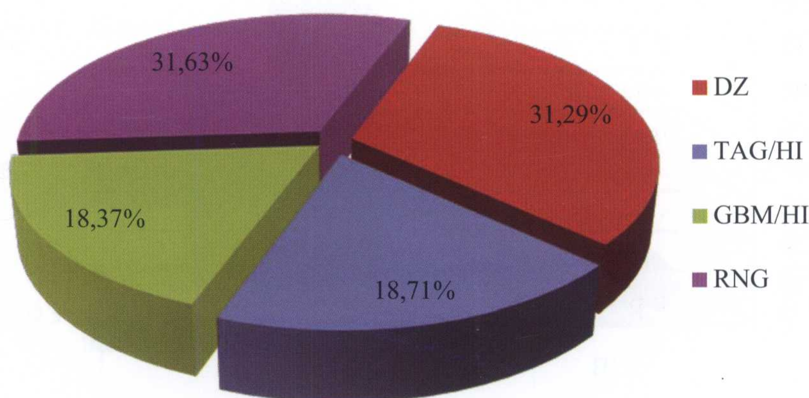


Figura 3.3. Modificările spectrului glucidic în lotul cercetat de pacienți cu și fără SM

Estimarea valorilor insulinemiei bazale (IB) la pacienții nondiabetici cu homeostazia alterată a glucozei (TAG și GBM) cu SM (n=109) față de cei fără SM (93) a relatat deosebiri certe în grupurile studiate, prin nivele majorate ale acesteia în grupul I (10,8±1,2 vs 5,7±1,0 µUI/ml; p<0,05) în comparație cu grupul II. Totodată, determinarea insulinemiei la 2 ore de TOTG (I2h) a relatat deosebiri discrete (75,2±9,3 vs 52,6±9,8 µUI/ml; >0,05), cu o tendință expresivă de majorare în grupul I (figura 3.4). În scopul definirii HI care este un indice al IR, conform metodei utilizate de apreciere a insulinei aplicate inițial în studiul actual am folosit următorii indici: IB >11,9 µUI/ml și I2h la 2 ore de TOTG >94,8 µUI/ml. Astfel, HI a fost determinată în 81 (74,31%) cazuri nondiabetice în întregime pe lot, dintre care prin nivelul IB a fost apreciată în 52 cazuri (47,71%), iar prin I2h (la 2 ore de TOTG) - în 29 cazuri (26,61%), fără suprapuneri ale cazurilor. Din acești 81 pacienți nondiabetici 58 au fost cu SM, dintre care 29 – cu TAG și 29 – cu GBM, iar 23 – fără SM.

Un indice semnificativ al IR este raportul GB (mmol/l)/IB (µUI/ml) și G2h/I2h la 2 ore de TOTG. Acest raport reprezintă de fapt un criteriu indirect de evaluare a IR, descris în literatura de specialitate ca indicele F.Caro. IR este prezentă la valoarea acestui raport <0,33. Un alt indice al IR, $HOMA_{IR}$ (modelul homeostatic de evaluare a IR) s-a calculat astfel: IB × GB/22,5 și I2h × G2h /22,5 la 2 ore de TOTG. Pacienții cu indicele $HOMA_{IR}$ >2,5 sunt considerați insulinorezistenți.

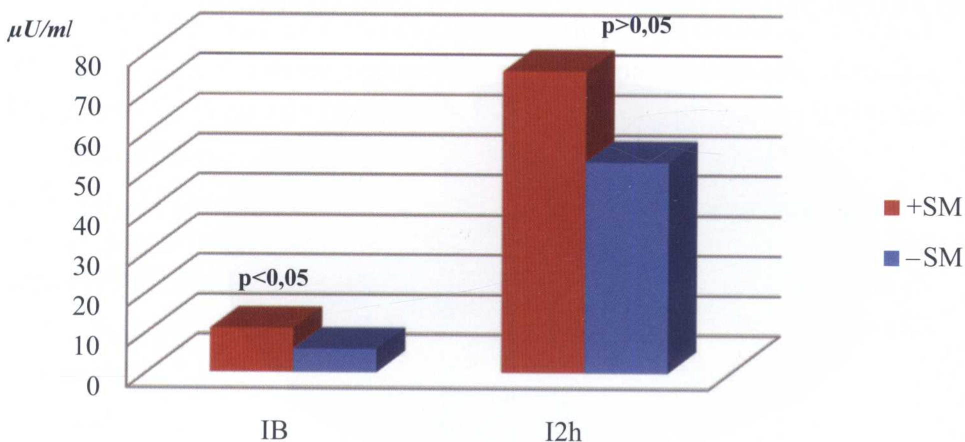


Figura 3.4. Valorile insulinei serice în cadrul TOTG la pacienții cu SM față de cei fără SM

În studiul actual, au fost determinate deosebiri certe ale raportului GB/IB în grupul cu SM comparativ cu grupul fără SM (0,41±0,08 vs 1,12±0,09; p<0,05) și s-a observat o tendință de scădere a raportului dat în grupul I la 2 ore de TOTG (0,32±0,07 vs 0,73±0,11; p>0,05). Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3.5. Indicele IR F. Caro a fost <0,33 la 90 (82,6%) pacienți cu SM (46 – cu TAG și 44 – cu GBM) și la 13 (13,98%) pacienți fără SM.

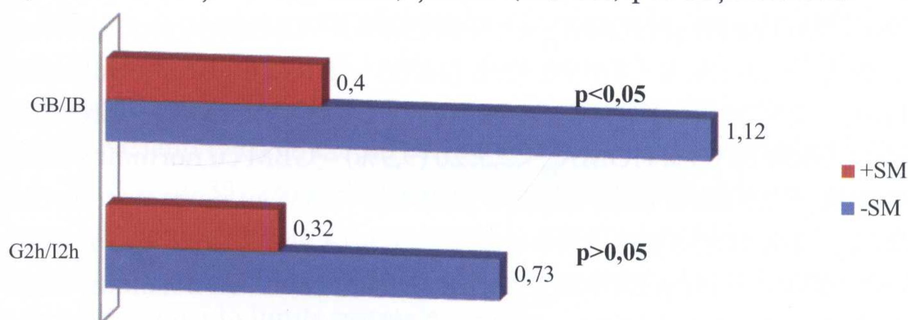


Figura 3.5. Raportul GB/IB și G2h/I2h după 2 ore de TOTG
la pacienții cu SM față de cei fără SM

La fel au fost determinate deosebiri certe ale indicelui $HOMA_{IR}$ (raportului IB × GB / 22,5) în grupul cu SM comparativ cu grupul fără SM (2,61±1,12 vs 1,58±0,98; p<0,05) și s-a observat o tendință de creștere a raportului dat în grupul I la 2 ore de TOTG (2,76±1,17 vs 1,92±1,03; p>0,05). Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 3.6. Indicele $HOMA_{IR}$ a fost >2,5 la 77 (70,64%) pacienți cu SM (39 – cu TAG și 38 – cu GBM) și la 12 (12,9%) pacienți fără SM. Suprapunerea datelor indicilor IR cu datele HI au permis de a constata prezența IR la 98 pacienții (89,9%) cu GBM/HI (n=49) și/sau TAG/HI (n=49).

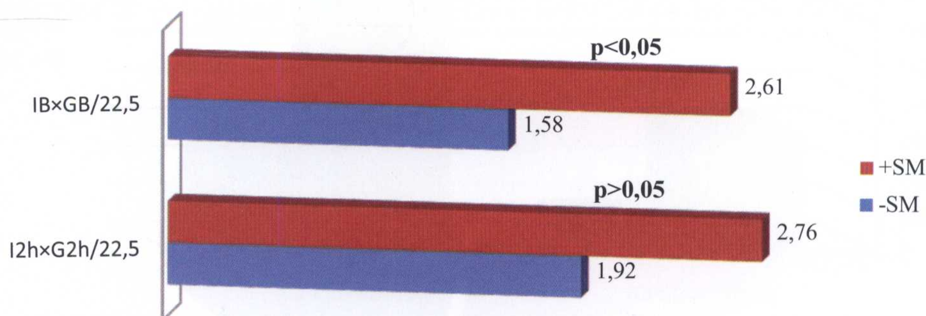


Figura 3.6. Raportul IB × GB / 22,5 și I2h × G2h / 22,5 la 2 ore de TOTG
la pacienții cu SM față de cei fără SM

Astfel, a fost evaluată IB și I2h la 2 ore de TOTG la pacienții nondiabetici, inclusiv și celor cu TAG și GBM, cât și indicii indirecți ai IR. Analiza mai minuțioasă a acestor indici la pacienții nondiabetici a prezentat diferite variante de asociere a TAG, GBM și RNG cu hiperinsulinemie/normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ >2,5/ <2,5 sau F. Caro <0,33/ >0,33. Astfel, s-a remarcat la: 26 (12,87%) –TAG (G2h) cu HI (IB/I2h) și $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro <0,33; 3 (1,5%) – TAG cu HI și $HOMA_{IR}$ <2,5; 20 (9,9%) – TAG cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro <0,33; 6 (3,0%) – TAG cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ <2,5; 24 (11,9%) – GBM cu HI și $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro <0,33; 5 (2,5%) – GBM cu HI și $HOMA_{IR}$ <2,5; 20 (9,9%) – GBM cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro <0,33; 5 (2,48%) – GBM cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ <2,5; 11 (5,5%) – RNG cu HI și $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro <0,33; 12 (5,9%) – RNG cu HI și $HOMA_{IR}$ <2,5; 2 (1,0%) – RNG cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ >2,5; 68 (33,7%) – RNG cu normoinsulinemie și $HOMA_{IR}$ <2,5 sau F. Caro >0,33. Prin urmare, dintre 55 pacienți cu TAG 29 (52,7%) au HI, 46 (83,6%) au un indice indirect al IR pozitiv și suprapuse fiind 49 (89,1%) pacienți cu TAG au IR, dintre 54 pacienți cu GBM 29 (53,7%) au HI, 44 (81,5%) au un indice indirect al IR pozitiv și suprapuse fiind 49 (90,7%) pacienți cu GBM au IR și dintre 93 pacienți cu RNG 23 (24,7%) au HI, 13 (13,98%) au un indice indirect al IR pozitiv și suprapuse fiind 25 (26,9 %) pacienți cu RNG au IR. Astfel, IR s-a constatat: la 123 (60,9%) din 202 nondiabetici.

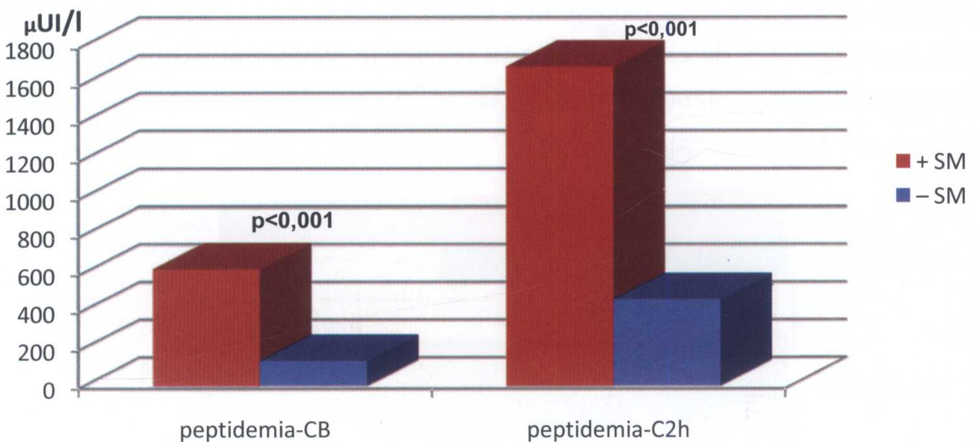


Figura 3.7. Nivelurile peptidei-C serice în timpul TOTG la pacienții cu SM față de cei fără SM

Modificări esențiale au manifestat și rezultatele determinării peptidei-C serice bazal și la 2 ore de TOTG la pacienții cu SM. În conformitate cu metoda de determinare a peptidemiei-C, în studiul actual valorile bazale de 172-258 μUI/l și după TOTG de 647-971 μUI/l au fost considerate în limite normale. Astfel, valorile peptidemiei-C bazale (p-CB) au fost net crescute în grupul cu SM (621,7±48,6 vs 133,2±21,3 μUI/l; $p<0,001$) în comparație cu grupul fără SM. Marcăm și nivelul sporit al peptidei-C serice și la 2 ore de TOTG (peptida-C2h) la cei cu SM (1692,3±131,4 vs 459,8±65,2 μUI/l; $p<0,001$) (figura 3.7). Estimarea valorilor peptidemiei-C a demonstrat valori avansate ale acesteia la 78 pacienți (71,2%) cu SM din care bazal – în 43 cazuri (39,4%) și la 2 ore de TOTG – în 35 cazuri (32,1%). Deci peptida-C pare să fie un indice la fel de sensibil. HI și peptidemia-C marcantă la pacienții cu SM exprimă răspunsul adecvat al celulelor β-pancreatice în scopul compensării IR și menținerii nivelului glicemiei în limite normale.

În acest context, am putea menționa că în studiul actual s-au determinat următoarele variante de manifestare ale tulburărilor spectrului glucidic la pacienții cu SM: 92 cazuri (45,77%) de DZ tip 2 cu o durată medie de 4,9±1,12 ani (diapazon cuprins în limitele: de la primar depistat până la 19 ani), 55 cazuri (27,36%) de TAG/HI, 54 cazuri (26,87%) de GBM/HI. Aceste deosebiri ale lotului estimat sunt reprezentate în figura 3.8. Astfel, din lotul de pacienți hipertensivi cu SM 58 (53,21%) au manifestat HI. Pentru pacienții lotului respectiv 90 (82,57%) au manifestat indicii $HOMA_{IR}$ >2,5 sau F. Caro<0,33. Însumând numărul de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 (diabetul fiind considerat o stare de IR indiscutabilă) și cei cu HI sau cu un indice indirect al IR, vom constata IR respectiv la 190 (94,53%) hipertensivi cu SM, evaluarea IB și indicelor IR permițând un screening mai eficient al pacienților cu IR.

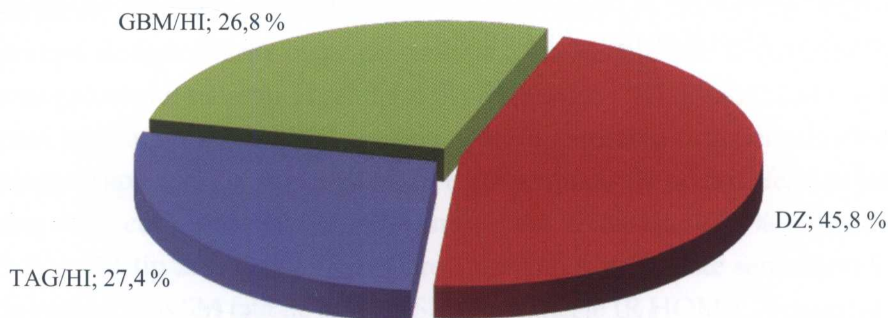


Figura 3.8. Prezența modificărilor spectrului glucidic în lotul de pacienți cu SM

Evaluarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) a demonstrat valori cert majorate ale acesteia la pacienții cu SM (7,1±0,39 vs 4,3±0,11 %; p<0,001). Datele respective sunt prezentate în figura 3.9. Estimarea nivelului HbA_{1c} a fost efectuată în conformitate cu valorile recomandate de către Ghidul European în domeniul DZ pentru nondiabetici de <6,1% și penru pacienții cu DZ tip 2 de <6,5%. Din totalitatea pacienților lotului, valori avansate ale HbA_{1c} s-au înregistrat în 59 cazuri (29,3%), care țineau de grupul cu SM, dintre care 7 cazuri (3,5%) aparțineau pacienților cu HI în prezența GBM, 14 cazuri (7,0%) - pacienților cu TAG și 45 cazuri (22,4%) - pacienților cu DZ tip 2.

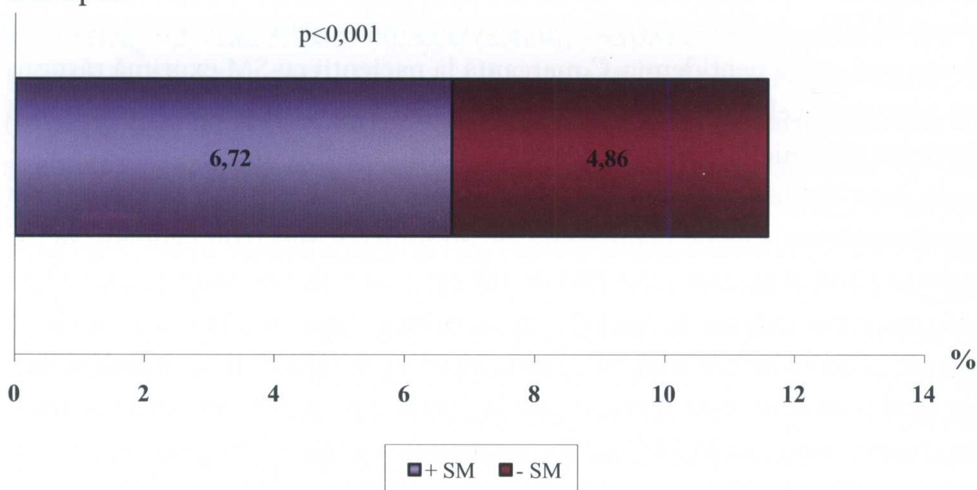


Figura 3.9. Valorile inițiale ale HbA_{1c} la pacienții cu SM față de cei fără SM

În tabelul 3.1 aducem unii indici ai spectrului glucidic la pacienții cu SM și observăm că valorile glicemiei în timpul determinării profilului glicemic la diferite ore (800, 1400 și 1800) nu s-au deosebit esențial (fiind de 7,57±0,41 vs 8,39±0,57 vs 8,58±0,46 mmol/l; p>0,05).

Tabelul 3.1

Spectrul glucidic la pacienţii studiaţi în funcţie de prezenţa sindromului metabolic, M±m

Indicii, unităţile de măsură	+SM	-SM
GB, mmol/l	6,4±0,5	4,3±0,2 ***
Hb glicozilată, %	7,1±0,39	4,3±0,11***
Profil glicemic-I, mmol/l	7,57±0,41	-
Profil glicemic-II, mmol/l	8,39±0,57	-
Profil glicemic-III, mmol/l	8,58±0,46	-

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, tulburările multiple ale spectrului glucidic la pacienţii hipertensivi cu sindrom metabolic s-au manifestat prin valori semnificativ mai înalte vs grupul de control ale glicemiei bazale, hemoglobinei glicozilate, insulinemiei bazale şi peptidemiei-C bazale. Testul oral de toleranţă la glucoză a indus un nivel mai crescut de glicemie şi peptidemie-C, in timp ce nivelul de insulinemie la 2 ore nu a variat semnificativ în ambele loturi. Indicele de insulinorezistenţă $HOMA_{IR}$ a fost semnificativ mai înalt, iar indicele F. Caro a fost veridic mai mic la pacienţii respectivi.

În concluzie, conchidem că modificările multiple ale spectrului glucidic la pacienţii cu SM se întâlnesc în marea majoritate de cazuri şi se manifestă prin: valori iniţiale ale GB semnificativ mai înalte decât grupul de control şi cert sporite ale G2h după TOTG, nivel majorat al IB şi o tendinţă expresivă de majorare a I2h după TOTG, nivel net crescut al p-CB şi p-C2h după TOTG cât şi valori majorate ale HbA_{1c}. Asocierea dereglărilor spectrului glucidic la pacienţii cu SM reprezintă de fapt diferite etape de evoluţie a IR, manifestate iniţial prin hiperfuncţia aparatului secretor al celulelor β-pancreatice – HI şi/sau GBM sau TAG, urmată mai târziu de declinul acesteia – decompensarea funcţiei celulelor-β şi accelerarea apariţiei DZ tip 2. Astfel, IR la pacienţii cu SM se manifestă în studiul nostru după cum urmează: 26,8 % dintre ei au GBM/HI, 27,3 % – TAG/HI şi 45,9 % – DZ tip 2. Indicele IR F. Caro (raportul GB/IB) este semnificativ mai jos la pacienţii cu SM faţă de cei fără SM, iar indicele IR $HOMA_{IR}$ (raportul IB × GB/22,5) este veridic mai înalt la pacienţii cu SM faţă de lotul de control.

4. Obezitatea abdominală - factor de risc unanim recunoscut al sindromului metabolic

Conform datelor WHO, astăzi în lume mai mult de 1 miliard de oameni au surplus de MC (supraponderalitate) și peste 300 milioane suferă de obezitate. Mai mult decât atât, următoarele 2 decenii numărul se poate dubla, fapt ce va duce la o creștere semnificativă a frecvenței evoluției DZ de tip 2 și BCV, iar durata medie de viață a pacienților cu obezitate e cu 8-10 ani mai scurtă decât a persoanelor cu MC normală [18, 183]. Existența unei relații strânse dintre obezitate, DZ tip 2 și FR CV, a sugerat apariția noțiunii de „diabesity" [171]. Prevalența obezității și supraponderalității crește practic în toate țările și grupuri de vârstă din lume și se apreciază între 40-60% în țările industrializate și în curs de dezvoltare [48]. În același timp, mai mult de 50% maturi din Europa sunt considerați supraponderali sau obezi [2, 25, 67], ceea ce reprezintă o creștere dramatică cu 10-40% în țările europene doar în ultimul deceniu. Costul economic al obezității se apreciază ca 2-7% din toate cheltuielile pentru sănătate [46, 48].

Deoarece mecanismele evoluției obezității definitiv nu sunt elucidate, e constatat că cumularea surplusului de MC are loc ca rezultat al creșterii volumului adipocitelor fără creșterea numărului lor sau formării intensive a celulelor de ȚA din predecesoarele lor (preadipocite) [191], în plus, se consideră că la dezvoltarea obezității în mai mare măsură contribuie cumularea de ȚAV în cavitatea abdominală - OV, decât depunerea în surplus a ȚAS, care e mai puțin activ metabolic [253]. Pentru a clarifica conceptul inovator de boală a ȚA, pe viitor ar fi necesare studii ce privesc ȚAV uman în mai multe aspecte - în raport cu markerii inflamației sistemice, inclusiv proteina C-reactivă înalt sensibilă, parametrii antropometrici, volumul și masa grăsimii viscerale etc. [4].

4.1. Obezitatea ca un concept de exces de masă a grăsimii corpului

Multe metode au fost dezvoltate pentru a măsura masa de grăsime a corpului și a defini obezitatea ca o stare de exces de masă de grăsime a corpului. Cu toate acestea, în present nici o metodă sau definiție nu este superioară din punct de vedere clinic față de IMC [13, 257]. Valoarea IMC de 30 kg/m^2 este de obicei folosită pentru a defini obezitatea, și cea de 25 kg/m^2 este utiliza-

tă pentru a diferenția persoanele preobeze sau supraponderale de persoanele cu MC normal [29]. În Europa, în 1995 a demarat un studiu prospectiv cu supravegherea ulterioară până în 2007 - studiul EUROASPIRE (EUROpean Action on Secondary and Primary prevention through Intervention to Reduce Events) [87]. Acesta a comprimat aproximativ 3000 pacienți consecutiv, cu vârsta ≤70 ani. Este un studiu al eficacității prevenției secundare. Datele pacienților au fost colectate din spital după un eveniment coronarian. De la prima evaluare în 1995-1996 (EUROASPIRE I) până la a doua în 1999-2000 (EUROASPIRE II) și până la a treia în 2006-2007 (EUROASPIRE III) rezultatele în schimbările modului de viață au fost dezamăgitoare: supraponderea (IMC >25 kg/m^2) a crescut de la 76,8% (I) la 79,9% (II) și 82,7% (III), la fel și obezitatea (IMC >30 kg/m^2) - de la 25% (I) la 32,6% (II) și 38% (III), la fel și obezitatea centrală (CA ≥88 cm la femei și 102 cm la bărbați) a crescut de la 42,2% (I) la 53% (II) și 54,9% (III). Prevalența obezității a fost raportată și în alte părți ale lumii: de 32,2% în 2003-2004 în Statele Unite ale Americii și de 2,9% în 2004 în Japonia [196].

4.2. Tipuri de obezitate în conformitate cu topologia depozitării grăsimii și boala țesutului adipos ca un concept al sindromului metabolic

Până nu demult ȚA era considerat doar un depozit grăsos. Studiile recente au demonstrat ca el este un organ imuno-metabolico-endocrin [14]. ȚA, în special ȚAV, secretă substanțe cu acțiune paracrină și autocrină, numite adipokine [174, 264], acestea fiind o familie mare ce include molecule importante care sunt capabile să inducă IR [86], inflamație, DLP, hipercoagulabilitate și disfuncții endoteliale [67], asociate cu ateroscleroză și SM [266]. Astfel, ȚA secretă multe substanțe similare hormonilor, așa ca tumor necrosis factor-α (TNF- α), leptina, adiponectna, rezistina, visfatina, proteina 1 chemoatractantă a monocitelor (MCP1), proteina 4 ligand a retinolului (RBP4) și proteina ligand a acizilor grași de tip adipocit (aFABP), iar obezitatea este considerată ca o tulburare metabolică și endocrină mai degrabă legată cu IR etc., decât cu un statut antropometric gras, o distribuție a grăsimii topografic modificată sau o depozitare ectopică de grăsime [15, 190].

Diversele puncte de vedere și markerii obezității (generală, abdominală, viscerală, ectopică) și ai bolii ȚA în cadrul SM sunt rezumate bine în literatură

[194]. Astfel, Hotamisligil et al. au raportat expresia adipoasă a TNF- α și rolul direct al acestei cytokine inflamatorii în IR legată de obezitate. Dandona et al. au raportat că insulina inhibă factorul nuclear-κB și inhibă inflamația. Ulterior, Hotamisligil a revizuit legătura dintre stresul celular, inflamație și boala metabolică, focusându-se pe c-Jun NH2-terminal kinaza, pe un inhibitor al factorului nuclear-κB kinaza și pe stresul reticulului endoplasmatic indus de obezitate [128]. Semenkovich de asemenea revizuie IR și ateroscleroza, punând accent pe stresul mitocondrial, nuclear și reticular endoplasmatic cauzat de excesul de livrare a combustibilului și a recomandat de a se alimenta mai puțin și de a exersa mai mult [233]. Kolak et al. au demonstrat o creștere a infiltratului macrofagic în ȚAS și structuri asemănătoare unei coroane care înconjoară adipocitele moarte în ȚAS într-un grup cu masa grăsimii ficatului crescută în comparație cu un grup cu masa grăsimii ficatului scăzută, independent de obezitate și dimensiunile adipocitelor. Deși sunt puține studii histologice ce implică oameni, studii pe un marker al inflamației sistemice, PCR-îs ca FR pentru DZ și BCV sunt din plin [226] și Ridker et al. au propus PCR-îs ca un component al SM, deoarece ea este puternic legată cu obezitatea și IR, și a fost stabilit ca un FR pentru DZ și BCV. Deși aproximativ o treime din persoanele cele mai insulinorezistente sunt de fapt persoane obeze conform lui Reaven [213, 214], PCR-îs este semnificativ pozitiv corelată cu nivelul plasmatic al leptinei [234] și semnificativ negativ legată de nivelul plasmatic al adiponectinei chiar și în cazul persoanelor cu IMC normal. Nakamura et al. au raportat că CA are cea mai puternică corelare cu PCR-îs dintre cele 5 componente ale SM. Oda et al. au propus PCR-îs ≥0,65 mg/l ca un component al SM la japonezi, și această limită poate fi interpretată nu numai ca un component al SM, dar și un FR pentru BCV. Ei au propus înlocuirea CA cu PCR-îs, drept marker al bolii ȚA printre cele 5 componente ale SM conform NCEP/ATP III, nu pentru diagnosticarea persoanelor cu SM în prezent, ci mai degrabă pentru studierea SM; în acest raport, de asemenea au recomandat utilizarea CA, IMC, sau altor markeri antropometrici de obezitate ca instrumente convenabile pentru screening-ul mult mai precoce al FR pentru DZ și BCV [194]. Oricum, este necesar de evaluat utilitatea acestei noi definiții pentru prezicerea riscului de apariție a DZ și BCV în studii cu privire la ȚAV uman în raport cu markerii inflamației sistemice, inclusiv PCR-îs, parametrii antropometrici și volumul grăsimii viscerale, pentru a clarifica conceptul de boală a ȚA [4, 15].

4.3. *Sindromul metabolic și obezitatea abdominală ca prea mult țesut adipos visceral sau marker al grăsimii ectopice*

OA este o caracteristică înalt prevalentă a SM [88, 108]. NCEP/ATP III a elaborat un indice al OA (evaluat după CA) diferit de cel al obezității clasice (evaluat după IMC) [13]. Relația dintre CA și OA, în special OV sau obezitatea intraabdominală, este dependentă de vârstă, sex și etnie [31, 81]. Femeile au în mediu mai mult ȚAS și mai puțin țesut adipos visceral ȚAV, în comparație cu bărbații [190]. Totuși, menopauza este asociată cu depozitare selectivă de OV.

Țesutul adipos abdominal (ȚAA) în exces este prezicător al IR și al prezenței dereglărilor metabolice ce se referă la SM. Studiile imagistice ce folosesc măsurări ale OA (RMN și TC) au concluzionat că excesul de grăsime abdominală viscerală (GAV), și nu cantitatea de grăsime abdominală subcutanată (GAS), este factorul-cheie al dereglărilor metabolice observate la pacienții supraponderali/obezi [81]. Indivizii cu GAS și cu acumulări mici de ȚAV în comparație cu cei cu acumulări mari de ȚAV, sunt diferiți în ceea ce privește gradul lor de IR și TAG. După ce pacienții au fost selectați conform OV, ei prezentau același grad de insulinosensibilitate [144]. Anume subgrupul pacienților supraponderali/obezi cu exces de GAV au starea de IR cea mai gravă [36].

4.4. *Importanța măsurării circumferinței abdominale în adiție la indicele masei corporale pentru identificarea pacienților cu obezitate abdominală și insulinorezistență*

Uneori pacienții enorm de obezi au profil plasmatic lipoprotein-lipidic normal, în ciuda excesului semnificativ de grăsime corporală [235]. Astfel, măsurarea CA este clinic relevantă, deoarece permite identificarea subgrupurilor de pacienți cu OA, care au șanse mai mari să fie IR [13, 204, 248]. Persoanele cu valori similare ale IMC, dar cu CA diferită, au profil de risc metabolic diferit [44, 259] și prezintă diferit risc pentru DZ și BCV [34]. În studiul INTERHEART, ce compară cazurile de IM cu persoane asimptomatice de control, a fost stabilit că o creștere a raportului CA/CC, ca un marker al cantității relative de grăsime abdominală, a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de IM. Mai recent, studiul EPIC-Norfolk a raportat despre relații asemănătoare între CA și CC în cadrul incidenței BCC pe parcursul unui follow-up de 9,1 ani [55]. Autorii au raportat că CA crescută a fost asociată cu risc sporit

pentru BCC, în timp ce CC crescută are efect protector asupra BCC, după ce a fost ajustat la variabila care a inclus IMC. Măsurarea CA sporește, astfel, rafinamentul evaluării riscului pentru pacienții cu BCV și SM [208, 258].

4.5. *Circumferința hipertrigliceridemică: readucerea trigliceridelor în lista markerilor de risc pentru boala cardiovasculară*

Pentru diferențierea pacienților cu OV de cei cu OS, s-a propus anterior prezența simultană a HTG și CA crescute - circumferința hipertrigliceridemică - în calitate de fenotip clinic pentru identificarea pacienților cu exces de ȚAV, cu grăsime ectopică și cu caracteristici pentru SM. Valori limită de 90 cm și 2,0 mmol/l (B) și 85 cm și 1,5 mmol/l (f), au fost propuse pentru diagnosticarea OV și SM la rasa europeană [81]. S-a propus un mecanism prin care nivelurile de TG plasmatice ar putea fi un marker de folos al OV în prezența unei CA deja determinate. S-a demonstrat că femeile obeze cu acumulare mare de GAS aveau lipidemie postprandială normală, datorită faptului că depozitele lor subcutanate servesc ca depozit metabolic protector cu eficiență sporită pentru excesul de energie parvenit din TG alimentare [1, 202, 259]. Totuși, s-a constatat că bărbații cu mai multă GAV și cu mai puțină GAS au fost caracterizați prin HTG postprandială și clearence substanțial întârziat al TG alimentare. Bărbații cu OV au HTG chiar la 8 ore după aport alimentar de grăsime [224, 243]. Astfel, clearance-ul întârziat al TG alimentare și starea de HTG rezultată, oferă dovezi indirecte că ȚAS la indivizii cu OV are capacitate limitată de stocare, ce nu poate ține sub control surplusul energetic și duce la acumulări de grăsime în locuri nedorite așa ca ficatul, inima, mușchiul scheletic etc. [224]. Există dovezi ce leagă OV crescută cu alte caracteristici ale SM [40, 251], ceea ce a făcut să presupunem că OV este cauza parțială a stării dismetabolice de IR, dar parțial și un component sigur al cluster-ului de dereglări din cadrul IR și SM.

Așadar, obezitatea este o boală epidemică și o cauza majoră a DZ și BCV în multe țări dezvoltate. O importantă strategie de prevenire a obezității poate fi modificarea anumitor aspecte legate de stilul de viață, în special regimul nesănătos alimentar și fizic în societate, prin reglementări politice, guvernamentale și social-economice. Obezitatea, este un „adevăr incomod", și terapia acestuia ar putea fi aplicată mai bine și mai ușor doar prin astfel de reglementări „incomode" asupra culturii alimentare și stilului de viață. Multe probleme rămân a fi rezolvate în ce privește OA. Introducerea conceptului de IR și SM trebuie

privită ca încercare de a delimita cazurile ce ar putea duce la BCV prematură: modul sedentar de viață și consumarea excesivă de alimente înalt-calorice ce ar putea duce la IR, cea mai prevalentă manifestare a ei fiind OA. Pacienții sunt diagnosticați cu IR, SM sau OA în dependență de instrumentele folosite și astfel de diagnostic ar trebui să trezească niște acțiuni și recomandări pentru pacient care trebuie să-și recalibreze activitatea fizică și obiceiurile alimentare pentru a pierde din greutate și a-și îmbunătăți insulinosensibilitatea, care va fi piatra de temelie în tratament.

4.6. Particularitățile obezității, antropometria și dereglările metabolice în funcție de tipul obezității la pacienții cu sindrom metabolic

O problemă majoră de sănătate publică, care mărește prevalența morbidității și mortalității, prezintă obezitatea. Ea constituie un factor primordial în apariția și evoluția rezistenței tisulare către insulină.

Determinarea indicelui Quetelet (IMC) la subiecții lotului total a permis de a constata normoponderalitate la 89 persoane (30,3%), supraponderalitate la 70 persoane (23,8%) și obezitate la 135 de persoane (45,9%) cu următoarele înregistrări ale gradului de obezitate: obezitate de gradul I – la 57 persoane (19,4%), obezitate de gradul II – la 52 persoane (17,7%) și obezitate de gradul III – la 26 persoane (8,8%). Datele expuse sunt prezentate în figura 4.1.

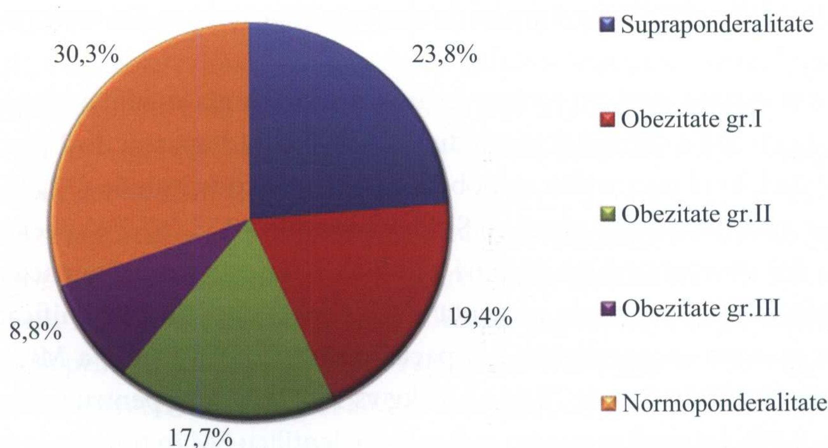


Figura 4.1. Ponderalitatea și gradul de obezitate la pacienții lotului cercetat conform IMC

Aprecierea IMC la pacienți în funcție de prezența SM a permis de a constata că în lotul celor fără SM s-a înregistrat doar normoponderalitate la 64 pacienți (68,8%) și supraponderalitate la 29 pacienți (31,2%) și nu s-a înregistrat obezitate. Totodată, estimarea IMC la subiecții cu SM a permis de a constata normoponderalitate la 25 persoane (12,4%), supraponderalitate la 41 persoane (20,4%) și obezitate la 135 de persoane (67,2%) cu următoarele înregistrări ale gradului de obezitate: obezitate de gradul I – la 57 persoane (28,4%), obezitate de gradul II – la 52 persoane (25,9%) și obezitate de gradul III – la 26 persoane (12,9%).

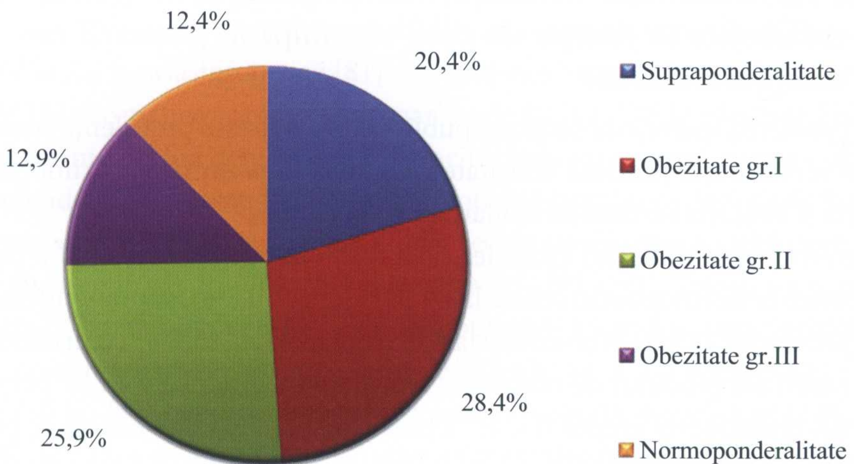


Figura 4.2. Ponderalitatea și gradul de obezitate la pacienții cu SM conform IMC

Datele expuse sunt prezentate în figura 4.2. Durata medie a obezității la pacienții cu SM a constituit în mediu 12,3±0,7 ani (diapazon de 2 până la 31 ani). Astfel, lotul pacienților nonobezi cu SM l-au constituit 66 (32,8%) pacienți, iar lotul pacienților obezi cu SM l-au constituit 135 (67,2%) pacienți.

Analiza comparativă pe grupuri a indicilor antropometrici la pacienții lotului cercetat în funcție de prezența SM a relevat deosebiri semnificative cu privire la masa corporală (MC) a pacienților: valoarea medie a MC pentru pacienții fără SM a fost de 72,64±1,86 kg vs 93,27±2,15 kg pentru pacienții cu SM ($p<0,05$), iar analiza acestui indice la pacienții cu SM în funcție de prezența obezității a constatat: valoarea medie a MC pentru pacienții nonobezi a fost de 79,14±1,92 kg vs 107,36±2,24 kg pentru pacienții obezi cu SM ($p<0,01$).

Tabelul 4.1

Indicii antropometrici la pacienți în funcție de prezența SM, M±m

Indici	Grupe	Bărbați	Femei	Total
IMC, kg/m2	+SM	34,1±0,78	35,9±1,07	35,3±0,76
	-SM	25,2±0,89**	27,8±0,81**	26,1±0,82**
CA, cm	+SM	118,1±1,72	114,5±2,59	116,3±1,67
	-SM	97,6±0,31***	84,8±1,29***	91,2±0,29**
CA/CC, un. conv.	+SM	1,08±0,01	0,99±0,02	1,04±0,03
	-SM	0,91±0,02***	0,68±0,04***	0,82±0,05**

*Notă: ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; p - coeficientul semnificației diferenței indicilor la pacienții cu SM față de pacienții fără SM.*

S-au observat deosebiri veridice ale IMC la pacienții cu SM față de cei fără SM (35,3±0,76 vs 26,1±0,82 kg/m^2; $p<0,01$). Valoarea medie a IMC pentru pacienții nonobezi cu SM a fost de 27,04±0,48 vs 38,91±0,89 kg/m^2 pentru cei obezi, e de remarcat deosebirea statistic semnificativă ($p<0,01$). Deosebiri marcante s-au determinat și la aprecierea IMC în funcție de sexe. Deci, atât la bărbații (34,1±0,78 vs 25,2±0,89 kg/m^2; $p<0,01$), cât și la femeile cu SM (35,9±1,07 vs 27,8±0,81 kg/m^2; $p<0,01$) s-au semnalat diferențe evidente ale IMC față de cei fără SM (tabelul 4.1).

O importanță deosebită în apariția și evoluția IR îl constituie tipul obezității și anume obezitatea abdominală (OA), care la un moment anumit presupune dezvoltarea IR, însoțită de numeroase tulburări metabolice. În particular, OA evidențiată prin determinarea CA și a raportului CA/CC asociază riscul avansat pentru dezvoltarea patologiei CV. Prezența IR la obezi în esență depinde de topografia ȚA și este mult mai accentuată în tipul abdominal de obezitate. Riscul complicațiilor posibile sporește considerabil odată cu majorarea CA și raportului CA/CC.

Conform determinării CA (>102 cm la bărbați și >88 cm la femei) în studiul actual s-au observat deosebiri veridice ale acestui indice la pacienții cu SM față de cei fără SM (116,3 ± 1,67 vs 91,2 ± 0,29 cm; $p<0,01$). Pentru pacienții nonobezi cu SM s-a constatat o valoare medie a CA de 94,67±1,18 cm vs 119,72±1,74 cm la cei obezi, remarcându-se deosebirea statistică semnificativă ($p<0,01$). 129 pacienți (95,6%) dintre cei 135 obezi cu SM au depășit acest indice al OA (43,9% din lotul total sau 64,2% din grupul cu SM), dintre care 56 bărbați și 73 femei. Marcăm valori sporite ale CA la pacienții grupului cu SM de ambele sexe. Astfel, s-a observat predominarea OA la pacienții cu SM, care la sexul masculin prin CA a constituit 118,1 ± 1,72 vs 97,6 ± 0,31 cm; $p<0,001$, iar la sexul feminin - 114,5 ± 2,59 vs 84,8 ± 1,29 cm; $p<0,001$ (figura 4.3).

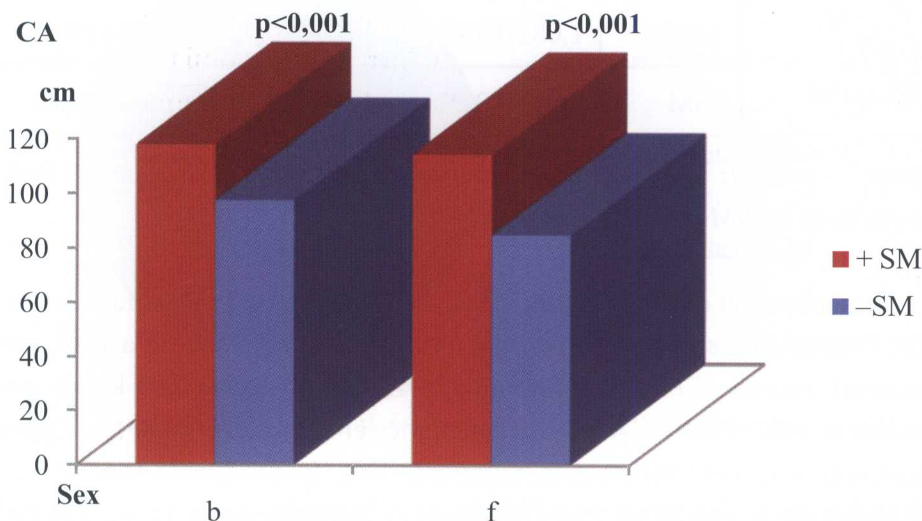


Figura 4.3. Valorile CA la pacienții cu SM față de cei fără SM.

Valoarea CA de 102 cm (bărbați) și 88 cm (femei) a fost depășită în lotul pacienților nonobezi cu SM în proporție de 35 (53,0%) vs 129 (95,6%) pentru pacienți obezi ($p<0,001$). Această valoare de 94 cm pentru bărbați și 80 cm pentru femei a fost depășită în lotul pacienților nonobezi cu SM în proporție de 58 (87,9%) vs 135 (100,0%) pentru pacienții obezi ($p<0,05$). Astfel, valoarea CA a depășit 102 cm (bărbați) și 88 cm (femei) mai frecvent pentru pacienții obezi cu SM ($p<0,001$). Valoarea CA a depășit 94 cm (bărbați) și 80 cm (femei) pentru toți pacienții obezi cu SM ($p<0,05$).

Valoarea medie pentru CC la fel a manifestat diferențe statistic semnificative, astfel aceasta s-a perezentat pentru pacienții fără SM 94,72±1,03 vs 112,14±1,46 cm pentru pacienții cu SM ($p<0,05$), iar valoarea medie a acestui indice la pacienții nonobezi cu SM 99,86±1,08 vs 124,37±1,58 cm pentru pacienții obezi la fel a manifestat diferențe statistic veridice ($p<0,01$).

Modificări similare s-au observat și în urma determinării raportului CA/CC, care au demonstrat un nivel esențial mai înalt la pacienții cu SM față de cei fără SM, atât la bărbați (1,08±0,01 vs 0,91±0,02; $p<0,001$), cât și la femei (0,99±0,02 vs 0,68±0,04; $p<0,001$). Indicii raportului CA/CC sunt relatați în figura 4.4. Ne-am folosit de indicele CA/CC >0,90 la bărbați și >0,85 la femei pentru divizarea tipurilor de obezitate în OA și obezitate periferică (OP) gluteo-femurală. Cazurile de depășire a acestui indice practic au corespuns cu cele de depășire a CA. Astfel, în întregime pe lotul total conform raportului CA/CC sufereau de OA 43,9% pacienți, iar în grupul cu SM - 64,2 %, dintre care bărbați - 43,4% și femei - 56,6%, ceilalți 35,8 %, dintre care bărbați - 42,3% și femei - 57,7%, aveau OP gluteo-femurală.

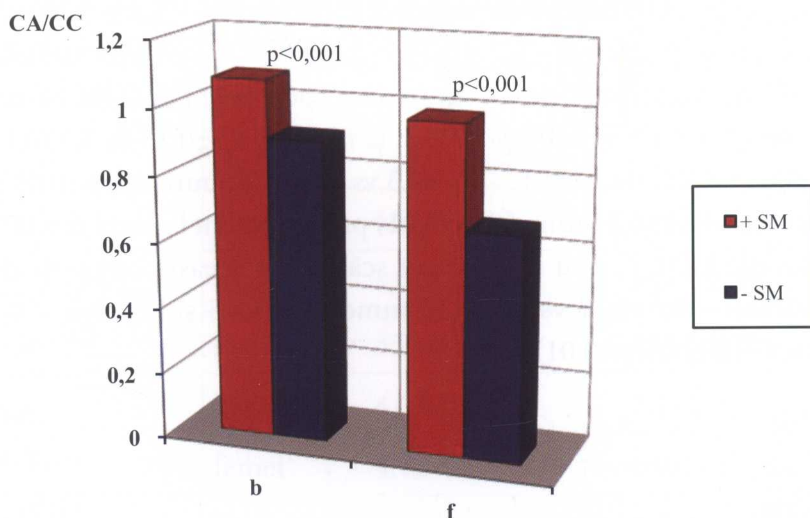


Figura 4.4. Particularitățile raportului CA/CC la pacienții cu SM față de cei fără SM

Analiza modificărilor metabolice în studiul efectuat a demonstrat prezența perturbărilor spectrului glucidic și lipidic caracteristice anumitului tip de obezitate (tabelul 3.7). Evaluarea pacienților cu SM a semnalat valori

mai majorate ale GB la pacienții cu OA (bărbați - 6,3±0,3 vs 4,5±0,1 mmol/l; p<0,05 și femei - 6,2±0,2 vs 4,0±0,2 mmol/l; p<0,01). Deosebiri semnificative s-au observat și în valorile glicemiei la 2 ore de TOTG, prin nivelul sporit la pacienții cu OA (bărbați - 8,2±0,4 vs 5,5±0,3 mmol/l; p<0,001 și femei - 8,8±0,4 vs 5,7±0,2 mmol/l; p<0,001). S-a observat o creștere veridică a valorilor IB (bărbați - 9,9±1,4 vs 4,1±0,8 µUI/ml; p<0,05 și femei - 9,2±0,9 vs 3,3±0,8 µU/ml; p<0,05) și a nivelului insulinei la 2 ore de TOTG (bărbați - 53,4±9,2 vs 10,5±4,1 µUI/ml; p<0,05 și femei - 68,4±9,8 vs 8,7±3,8 µUI/ml; p<0,05). Totodată s-au dovedit net crescute valorile peptidemiei-C bazale (bărbați - 628,1±57,3 vs 129,8±28,4 µUI/l; p<0,01 și femei - 593,6±80,2 vs 127,1±16,3 µUI/l; p<0,05) și peptidemiei-C la 2 ore a TOTG (bărbați - 1483,3±139,2 vs 438,8±71,8 µUI/l; p<0,01 și femei - 1683,2±209,2 vs 336,4±54,1 µUI/l; p<0,05) la pacienții cu tip abdominal de obezitate. La acești pacienți s-a relevat majorat și nivelul HbA_{1c} (bărbați - 7,1±0,5 vs 4,6±0,3%; p<0,05 și femei - 6,9±0,4 vs 4,1±0,2%; p<0,01).

OA a fost însoțită de dereglări ale metabolismului lipidic atestate prin modificări cantitative evidente (tabelul 4.2). Pe lângă faptul că nu s-au semnalat diferențe semnificative ale valorilor C-T (bărbați - 5,6 ± 0,25 vs 5,3 ± 0,27 mmol/l; p>0,05 și femei - 5,7 ± 0,16 vs 5,2 ± 0,18 mmol/l; p>0,05), la pacienții cu OA marcăm nivelul semnificativ mai sporit al LDL-C (la bărbați - 4,4 ± 0,15 vs 3,8 ± 0,19 mmol/l; p<0,05 și la femei - 4,5±0,13 vs 3,9±0,17 mmol/l; p<0,05) și al TG (la bărbați - 2,7±0,3 vs 1,9 ± 0,15 mmol/l; p<0,05 și la femei - 2,8±0,2 vs 1,8±0,15 mmol/l; p<0,01) preponderent la sexul feminin, în timp ce valorile HDL-C s-au dovedit net scăzute, la această categorie de pacienți (la bărbați - 0,6±0,12 vs 1,0±0,15 mmol/l; p<0,05 și la femei - 0,7±0,13 vs 1,1±0,17 mmol/l; p<0,01).

Tabelul 4.2

Tulburări metabolice caracteristice diferitelor tipuri de obezitate în funcție de raportul CA/CC, M±m

Indicii, unitățile de măsură	Sexul	Tipul gluteo-femoral CA/CC <0,90 – b CA/CC <0,85 – f	Tipul abdominal CA/CC >0,90 – b CA/CC >0,85 – f
Glicemia bazală, mmol/l	bărbați	4,5±0,1	6,3±0,3*
	femei	4,0±0,2	6,2±0,2**
Glicemia la 2 ore de TOTG, mmol/l	bărbați	5,5±0,3	8,2±0,4***
	femei	5,7±0,2	8,8±0,4***
Insulinemia bazală, µUI/ml	bărbați	4,1±0,8	9,9±1,4*
	femei	3,3±0,8	9,2±0,9*
Insulinemia la 2 ore de TOTG, µUI/ml	bărbați	10,5±4,1	53,4±9,2*
	femei	8,7±3,8	68,4±9,8*
Peptidemia-C bazală, µUI/l	bărbați	129,8±28,4	628,1±57,3**
	femei	127,1±16,3	593,6±80,2*
Peptidemia-C la 2 ore de TOTG, µUI/l	bărbați	438,8±71,8	1483,3±139,2**
	femei	336,4±54,1	1683,2±209,2*
Hemoglobina glicozilată, %	bărbați	4,6±0,3	7,1±0,5*
	femei	4,1±0,2	6,9±0,4**
C-T, mmol/l	bărbați	5,3±0,27	5,6±0,25
	femei	5,2±0,18	5,7±0,16
LDL–C, mmol/l	bărbați	3,8±0,19	4,4±0,15*
	femei	3,9±0,17	4,5±0,13*

HDL-C, mmol/l	bărbați	1,0±0,15	0,6±0,12*
	femei	1,1±0,17	0,7±0,13**
TG, mmol/l	bărbați	1,9±0,15	2,7±0,3*
	femei	1,8±0,15	2,8±0,25**
CoAt, un. conv.	bărbați	6,3±0,8	9,4±0,6*
	femei	5,8±0,3	8,8±0,7**
C-T / HDL-C, un.conv.	bărbați	7,3±0,8	10,8±0,6*
	femei	6,1±0,6	9,8±0,7**
LDL-C / HDL-C, un.conv.	bărbați	5,6±0,5	8,5±0,7*
	femei	4,3±0,4	7,8±0,8**
Hemoglobina, g/l	bărbați	143,2±2,1	157,1±1,9*
	femei	123,1±2,2	138,5±2,0**
Hematocritul, %	bărbați	46,7±0,7	53,2±0,6*
	femei	42,3±0,8	48,1±0,7*
Acidul uric, µmol/l	bărbați	356,4±23,5	425,1±25,6**
	femei	329,5±19,6	374,0±20,2**
IMC, kg/m^2	Bărbați	34,2±0,7	35,1±0,9
	Femei	35,9±1,0	37,2±0,8

*Notă: * – p<0,05 ** – p<0,01 *** – p<0,001.*

Deosebiri certe s-au dovedit prin sporirea factorilor aterogeni după determinarea coeficientului de aterogenitate (la bărbați – 9,4±0,6 vs 6,3±0,8; p<0,05 și la femei – 8,8±0,7 vs 5,8±0,3; p<0,01), raportului C-T/HDL-C (bărbați – 10,8±0,6 vs 7,3±0,8; p<0,05 și femei – 9,8±0,7 vs 6,1±0,6; p<0,001) și LDL-C/HDL-C (bărbați – 8,5±0,7 vs 5,6±0,5; p<0,05 și femei – 7,8±0,8 vs 4,3±0,4; p<0,01) la această categorie de pacienți.

Studiul dat a constatat că atât IMC cât şi CA au avut corelaţii (tabelul 4.3) directe cu indicii spectrului glucidic: IB (respectiv, p<0,01 şi p<0,001) şi HO-MA_{IR} (respectiv, p<0,01 şi p<0,01). În plus IMC a avut corelaţie directă cu nivelul C-T (p<0,05) şi LDL-C (p<0,05). În timp ce CA a mai avut corelaţie directă cu GB (p<0,001), G2h după TOTG (p<0,001), I2h după TOTG (p<0,01), p-CB (p<0,05) şi nivelul de TG (p<0,001), precum şi o corelaţie indirectă cu HDL-C (p<0,01). Prin urmare, CA prezintă o corelaţie directă cu majoritatea indicilor metabolismului glucidic şi din indicii spectrului lipidic - cu TG şi indirectă - cu HDL-C, în timp ce IMC manifestă o corelaţie directă cu indicii spectrului lipidic şi din indicii metabolismul glucidic - cu insulina bazală şi $HOMA_{IR}$.

Tabelul 4.3

Coeficienţii de corelare semnificativă dintre indicii obezităţii şi metabolismelor glucidic şi lipidic la pacienţi cu SM

Indicii obezităţii	Indicii contrapuşi	r	p
IMC	IB	+0,46	<0,01
	$HOMA_{IR}$	+0,44	<0,01
	C-T	+0,31	<0,05
	LDL-C	+0,36	<0,05
CA	GB	+0,68	<0,001
	G2h	+0,61	<0,001
	IB	+0,49	<0,001
	I2h	+0,45	<0,01
	$HOMA_{IR}$	+0,47	<0,01
	p-CB	+0,39	<0,05
	TG	+0,65	<0,001
	HDL-C	-0,52	<0,01

S-a relevat un nivel veridic mai majorat al hemoglobinei (bărbaţi - 157,1±1,9 vs 143,2±2,1 g/l; p<0,05 şi femei - 138,5±1,9 vs 123,1±2,2 g/l; p<0,01) şi a hematocritului (bărbaţi - 53,2±0,6 vs 46,7±0,7%; p<0,05 şi

femei – 48,1±0,7 vs 42,3±0,8 %; $p<0,05$) în cazul pacienților cu OA. La pacienții cu OA s-au determinat deosebiri veridice ale valorilor acidului uric (bărbați – 425,1±25,6 vs 356,4±23,5 µmol/l; $p<0,01$ și femei – 374,0±20,2 vs 329,5±19,6 µmol/l; $p<0,01$). Cât privește IMC deosebirile au fost discrete (bărbați – 34,2±0,7 vs 35,1±0,9 kg/m^2; $p>0,05$ și femei – 35,9±1,1 vs 37,2±0,7 kg/m^2; $p>0,05$). În încheiere aici, mai ține de menționat și faptul că după 2 luni de respectare a recomandărilor de schimbare a stilului de viață (dieta + activitatea fizică) valorile IMC s-au redus semnificativ la pacienți cu SM (35,3±0,76 vs 33,9±0,82 kg/m^2; $p<0,05$). Totodată, în grupul pacienților fără SM s-au observat modificări neesențiale ale IMC (26,1±0,82 vs 25,7±1,1 kg/m^2; $p>0,05$). Dar aceste aspecte ale studiului țin de cercetările ulterioare pe viitor.

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, studiul obezității conform IMC la subiecții cu SM a constatat: normoponderalitate în 12,4 %, supraponderalitate – în 20,4% și obezitate – în 67,2% cazuri cu înregistrarea gradului de obezitate I – în 28,4%, II – în 25,9 % și III – în 12,9% cazuri, dintre care 95,6% (din obezii cu SM) au avut obezitate abdominală. Totodată, 64,2% din totalul pacienților cu SM au avut OA. Studiul nostru confirmă prezența OA, atât pentru sexul masculin, cât și pentru sexul feminin, la pacienții cu SM, comparativ cu pacienți fără SM, exprimată prin majorarea valorii CA și a raportului CA/CC, totodată și cu deosebiri esențiale ale IMC în ambele grupuri. În această ordine de idei este important să menționăm că OA reprezintă o condiție esențială pentru dezvoltarea perturbărilor metabolice. Astfel, OA la pacienții cu SM s-a asociat cu prezența perturbărilor spectrului glucidic și lipidic caracteristice atât pentru bărbați cât și femei: valori cert mai majorate ale GB, deosebiri semnificative și în valorile glicemiei după TOTG, cu o creștere a valorilor IB și a nivelului insulinemiei după TOTG, totodată s-au dovedit net crescute valorile peptidemiei-C bazale și peptidemiei-C după TOTG, majorarea nivelului HbA1c și albuminei glicozilate. În OA se întâlnește nivelul sporit al LDL-C și TG, în timp ce valorile HDL-C s-au dovedit a fi net scăzute, la ambele categorii de sex. Deosebiri certe s-au dovedit a fi și prin sporirea factorilor aterogeni după determinarea CoAt, raportului C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C atât la femei cât și la bărbați. Totodată, nu numai CA, dar și IMC au corelație semnificativă cu unii indicii ai metabolismului glucidic și lipidic: CA prezintă corelație directă cu majoritatea indicilor spectrului glucidic, cu TG,

precum şi indirectă - cu HDL-C, iar IMC manifestă corelaţie directă cu indicii spectrului lipidic, cât şi cu insulina bazală şi $HOMA_{IR}$.

În concluzie, nu toate persoanele obeze dezvoltă DZ sau suferă de BCV, şi invers, multe persoane nonobeze suferă de aceste boli. Prin urmare, obezitatea ca boală a ŢA, care rezultă din stresul celular datorat unui mediu de continuu exces de energie şi definită de caracteristici histologice şi parametri sistemici inflamatori, endocrini şi metabolici, poate fi diferită de obezitatea definită de parametrii antropometrici. Cu toate acestea, obezitatea este şi o boală epidemică şi o cauza majoră a DZ şi BCV în multe ţări dezvoltate, care necesită în prim plan modificarea anumitor aspecte legate de stilul de viaţă, în special regimul nesănătos alimentar şi fizic pentru a pierde din masa corporală şi a ameliora IR. În studiul nostru, obezitatea a fost constatată în 2/3 cazuri din totalul pacienţilor cu sindrom metabolic şi majoritatea au avut obezitate abdominală. Modificările metabolice sunt în funcţie nu numai de gradul obezităţii, dar şi de particularităţile depunerii ţesutului adipos. Astfel, obezitatea abdominala a prezentat o corelare directă cu valoarea indicilor metabolismului glucidic şi din spectrul lipidic - cu trigliceridemia, precum şi o relaţie indirectă cu HDL-colesterolemia, în timp ce indicele masei corporale a manifestat o corelare directă cu nivelul indicilor spectrului lipidic şi din metabolismul glucidic - cu insulinemia bazală şi indicele insulinorezistenţei $HOMA_{IR}$.

5. Rolul metabolismului leptinei, hiperleptinemia şi leptinorezistenţa la pacienţii cu sindrom metabolic

Leptina este un hormon peptidic ce este preponderent produs de către ŢA alb. Ea promovează saţietatea şi creşte cheltuielile metabolice prin activarea receptorilor leptinici centrali neurali şi favorizează bilanţul energetic negativ. Leptina plasmatică reflectă masa ŢA şi este mult crescută în obezitate. Hiperleptinemia (HL) de asemenea paralelizează leptinorezistenţa (LR) care este de obicei prezentă în obezitate.

5.1. Leptina şi deducerea funcţiei ei

Rezultatele multiplelor cercetări arată că ŢAS şi ŢAV sunt nu numai izvoare pasive de energie, dar şi organe endocrine importante care reglează diferite funcţii fiziologice. În afară de depozitarea lipidelor şi transformarea caloriilor

adipoase în energie (ultima e caracteristică numai pentru celulele ȚA brun), adipocitele produc proteine speciale, numite adipokine. Acești bioreglatori participă la menținerea homeostazei energetice, reglarea metabolismelor glucidic și lipidic, la fel și sensibilității țesuturilor la insulină. O atenție deosebită se acordă în ultimul timp adipokinei leptina (de la cuvântul grecesc „leptos" – subțire), concentrația căreia în serul sangvin reflectă rezerva energetică sumară a ȚA. Hormonul polipeptidic adipocitar leptina cu masa moleculară aproximativ 16 kD acționează în calitate de reglator endogen al MC și se codifică prin una din cele peste 600 de gene (cu atribuție la evoluția obezității) depistate până în prezent (numită „ob" de la obezitate) la clonarea pozițională a șoarecilor de linie homozigotică ob/ob (modelul de obezitate relaționat cu deficitul de leptină) [6, 122, 181].

Leptina este o proteină cu 167 aminoacizi secretată de adipocite care circulă în sânge în proporție cu masa ȚA și transmite un semnal de sațietate la hipotalamus. Leptina din plasmă este transportată la sistemul nervos central de către un sistem saturabil, unidirecțional [21], implicând legarea leptinei de forma scurtă a receptorilor leptinici localizați pe endoteliul vascular și epiteliul plexului coroid [39]. Cu toate că inițial se credea că leptina este secretată exclusiv de adipocite, recent s-au identificat multe locații adiționale de producere a leptinei, inclusiv placenta, stomacul, ovarele, mușchii scheletali, glandele mamare, hipofiza și creierul. ȚA este totuși principala, dacă nu chiar unica sursă, de leptină circulantă. Leptina promovează pierderea în greutate prin reducerea apetitului și aportului alimentar și prin creșterea cheltuielilor energetice [23]. Obezitatea severă și hiperfagia cauzată de absența leptinei la rozătoare și oameni arată clar că acest hormon este fundamental pentru controlul MC și aportului alimentar [140].

5.2. Separarea leptin-dependentă a lipidelor, hiperleptinemia și noțiunea de leptinorezistență

Problema separării lipidelor a fost rezolvată prin evoluția leptinei. Leptina efectuează compartimentalizarea surplusului de lipide prin 2 căi: 1) limitează nivelul supranutriției prin acțiune hipotalamică asupra centrului apetitului pentru a păstra folosirea surplusului de calorii din imensa și lent expansiva capacitate de depozitare a lipidelor în adipocite și 2) crește capacitatea de oxidare lipidică a țesuturilor nonadipoase pentru a oxida orice exces lipidic care

ar putea avea loc în perioada supranutriției, reducând capacitatea sa lipogenică [160].

Faptul că lipotoxicitatea este de obicei absentă în etapa precoce a obezității induse de dietă este concordant cu ideea că HL generată de supranutriție protejează în mod efectiv țesuturile nonadipoase de supraacumularea de lipide, deoarece adipocitele dezvoltă expansiune prin hipertrofie și hiperplazie ca apărare împotriva foametei. Acest concept al rolului leptinei este susținut de faptul că în sindroamele cu deficiență congenitală a leptinei și LR, apar precoce depunerea răspândită ectopică de lipide și lipotoxicitatea severă, ce pot fi ameliorate prin reîntoarcerea acțiunii leptinei [23].

Stările cu deficit de leptină (leptinodeficiența) sunt extrem de rare, prima formă fiind lipodistrofia congenitală generalizată, care e cauzată de lipsa adipocitelor secretoare de leptină, urmată de a doua formă, și mai rar întâlnită, care este cauzată de mutația genei leptinei [21]. Stările de LR sunt mult mai des întâlnite. Deși LR congenitală, atribuită mutației cu pierderea funcției genei receptorului leptinei Lepr-b este foarte rară, ea a fost raportată la oameni. În contrast, LR dobândită, poate fi una dintre cele mai prevalente situații a omului. În mod virtual toți indivizii obezi sunt rezistenți la acțiunea acestui hormon versatil.

Descoperirea fenomenului de LR centrală a fost piatra de temelie în înțelegerea mecanismelor ce explică pandemia indusă de obezitate și de SM. În studiul nostru e vorba doar de LR periferică, apreciată prin nivelul exagerat de HL (≥25 ng/ml). Obezitatea poligenică multifactorială este frecvent asociată cu HL, ceea ce este considerat că reflectă LR. Totodată, obezitatea este frecvent asociată cu HTA și activitate simpatică sporită, inclusiv sporirea activității simpato-renale. Adică, obezitatea este asociată cu rezistență la acțiunile de sațietate și de scădere a greutății ale leptinei, dar cu păstrarea acțiunilor simpatice. Acest fenomen poate parțial explica cum poate HL să fie însoțită de obezitate (acțiunea de pierdere parțială a apetitului și metabolică a leptinei), dar să contribuie în același timp la supraactivitatea simpatică și HTA din cauza păstrării acțiunilor simpatice ale leptinei. Dacă LR la oamenii cu obezitate este selectivă, ca și în modelele murine (rozătoare) descrise în literatură, atunci leptina poate contribui la activitate simpatică sporită și HTA, în pofida rezistenței parțiale la efectele sale de reducere a greutății corporale și de sațietate. Aici este foarte probabil că selectivitatea în LR este datorată inca-

pacității leptinei de a activa căile descendente de semnalare în nucleul arcuat în timp ce acțiunile leptinei în alte zone hipotalamice cu influență CV sunt păstrate.

5.3. *Efectul hiperleptinemiei și leptinorezistenței asupra tensiunii arteriale*

Efectul leptinei asupra TA a fost dovedit de studiile pe animale și indică că leptina joacă un rol important în modelarea TA preponderent prin acțiunile sale vasculare, neurosimpatice și renale. Efectele presoare ale leptinei par a fi predominante. Leptina promovează eliberarea NO de către endoteliul vascular și potențial e capabilă să scadă TA [39]. Totuși acest efect poate fi lezat de LR și disfuncția endotelială care deseori însoțește obezitatea. În adiție, s-a demonstrat că leptina promovează secreția endotelinei-1 din celulele endoteliale izolate din venele umbilicale umane. Posibil în condiția disfuncției endoteliale, secreția leptindependentă a endotelinei-1 să predomine și să sporească tonusul vascular. Administrarea farmacologică acută a leptinei la șobolani cauzează diureza și natriureza, iar administrarea cronică a leptinei pare să mute curba presiune-natriureză la un nivel mai înalt al TA, probabil, prin activarea nervilor simpatici renali ce promovează reabsorția sodiului prin tubii renali. Schimbarea curbei presiune-natriureză poate favoriza retenția sodiului pe termen lung și poate contribui la elevarea TA [73].

5.4. *Hiperleptinemia și leptinorezistența: implicații pentru obezitate, insulinorezistență și diabet zaharat tip 2*

Obezitatea este cunoscută a fi asociată cu HL, reflectând LR deoarece subiecții obezi rămân supraponderali în pofida nivelelor circulante înalte ale leptinei [140]. Acest fapt a fost confirmat de trialuri clinice în care leptina a fost administrată la pacienții obezi condiționând doar efecte modeste asupra MC. Dacă obezitatea este o condiție asociată cu LR, atunci cum poate leptina modela funcția neurosimpatică la subiecții obezi? A fost introdus și testat conceptul nou de LR selectivă care poate parțial explica această întrebare. Se presupune că dacă LR selectivă apare în obezitatea umană, acea HL poate contribui la modelarea simpatică a TA la subiecții obezi în pofida LR, în particular la cei ce prezintă SM și HTA [73]. Eikelis et al. [84] au demonstrat corelarea strânsă între concentra-

ția plasmatică a leptinei și activitatea nervoasă simpatică renală în cadrul unor variații largi de valori la bărbați cu adipozitate mult diferită. Acest fapt indică că leptina poate influența activizarea neurosimpatică în obezitatea umană.

Implicarea LR și lipotoxicității în dezvoltarea IR și DZ tip 2 a fost de asemenea presupusă [140]. În mod normal, leptina promovează oxidarea acizilor grași prin creșterea expresiei receptorilor PPARα [160]. Acțiunea dereglată a leptinei cauzează acumularea ectopică a TG în organele și țesuturile nonadipoase așa ca mușchii scheletali și pancreasul. Aceasta duce la sinteza ceramidelor care cauzează apoptoza prin stimularea sintazei NO indus [39]. Lipotoxicitatea dezvoltată în mușchii scheletali și pancreas cauzează IR și disfuncția β-celulară și, respectiv, poate fi responsabilă de dezvoltarea DZ tip 2 [140].

5.5. Leptina și efectele ei aterogenice - dislipidemia, inflamația, trombogeneza și stresul oxidativ

Efectele aterogenice ale leptinei au fost studiate în Studiul Prevenției Coronariene din Vestul Scoției. Nivelele serice ale leptinei au fost independent asociate cu BCC. La femeile obeze, nivelele leptinei sunt asociate cu markerii aterogenezei așa ca molecula-1 vascular-adezivă și trombomodulina. În plus, nivelurile leptinei independent prezic evenimentele CV la subiecții cu leziuni angiografice coronariene stabilite [263]. Există și alte acțiuni leptin-dependente ce pot contribui la legătura dintre leptină și componentul aterogenic al SM [54, 173]. Acestea includ acțiunile: 1) proliferative; 2) pro-inflamatorii; 3) pro-trombotice; 4) oxidative, preponderent studiate pe modelele experimentale care au menținut sensibilitatea leptinică [6].

Așadar, leptina, HL și LR pot contribui la câteva componente ale SM. Majoritatea dovezilor prezentate au rezultat din studiile pe animale in vitro, dar furnizează o elucidare în mecanismele potențiale implicate în patologia umană. Studii clinice ulterioare sunt așteptate pentru a clarifica efectele leptinei asupra TA, aterogenezei, funcției renale și SNS. Studierea efectelor leptinei poate fi extrem de utilă în dezvoltarea strategiilor efective în prevenirea și tratarea IR și DZ tip 2. De menționat, că astfel de studii despre cercetarea metabolismului leptinei la pacienții cu SM în Republica Moldova nu sunt. Este cert, că studii ulterioare în domeniul dat sunt necesare pentru a înțelege mai profund rolul hiperleptinemiei și leptinorezistenței în SM.

5.6. *Evaluarea leptinemiei și leptinorezistenței la pacienții cu sindrom metabolic*

Leptina a fost apreciată la 103 pacienți din lotul total dintre care 19 - fără SM și 84 - cu SM fiind repartizați apoi în subgrupuri conform IMC și unor variabile ale SM. E cunoscut bine faptul că conținutul leptinei în sângele circulant corelează clar cu surplusul MC, de aceea cu cât e mai mare masa ȚA, cu atât mai mult el secretă în sânge hormonul respectiv. Diferențe veridice între concentrațiile medii ale leptinei la pacienții cu SM și fără SM n-au fost constatate în cazul IMC comparabil, atât la bărbați cât și la femei. Dar, conform nivelului de leptină și IMC grupele de pacienți cu SM și fără SM se deosebeau veridic între ele (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1

Leptina plasmatică și IMC la pacienți în funcție de prezența SM

Indicii	-SM b / f	+SM b / f
Vârsta medie, ani	51,2 / 53,6	50,9 / 52,2
Concentrația medie a leptinei, ng/ml	6,73 / 8,41	29,02 / 41,58**
IMC mediu, kg/m^2	21,97 / 23,89	32,21 / 37,39*

*Notă: * - p<0,05; ** - p<0,001 în comparație cu pacienții fără SM.*

Astfel, analiza vârstei medii a demonstrat că în grupul cu SM vârsta medie a fost 51,4±7,9 ani, iar în grupa fără SM aproximativ 52,2±12,3 ani (p>0,05). Totodată, la bărbați în mediu pe lotul cercetat s-au depistat semnificativ mai joase nivele de leptină spre deosebire de femei (17,51±1,36 ng/ml vs 29,33±2,14 ng/ml; p<0,001, pentru criteriul Mann-Whitney) (figura 5.1). Analiza corelațională de rang Spearman a demonstrat că pentru ambele grupuri de pacienți e caracteristică dependența directă a nivelului leptinei de IMC: cu cât e mai mare IMC, cu atât e mai înalt nivelul de leptină (r=0,59; p<0,001). În același timp nivelul leptinei e mai înalt la pacienții cu SM, la care totdeauna persistă IR și tulburarea sensibilității țesuturilor la insulină.

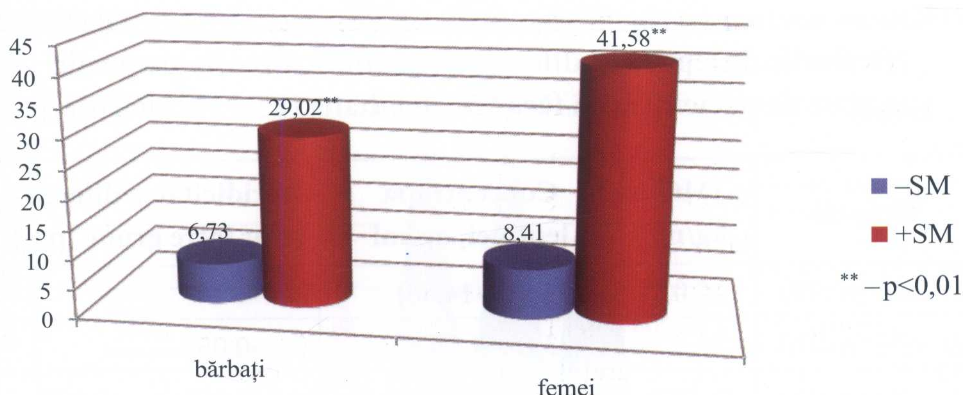


Figura 5.1. Concentrația medie a leptinei plasmatice la pacienți în funcție de prezența SM

Investigarea activității secretorii a țesutului adipos (ȚA) prin nivelul de leptină cât și investigarea IB la pacienții cu SM a constatat: 1) hiperleptinemie – la 83,3% de pacienți (concentrația medie de leptină la femei – 41,58±5,12 ng/ml, norma fiind de 4,1–25 ng/ml, iar la bărbați – 29,02 ± 3,68 ng/ml, norma fiind de 1,2–9,5 ng/ml), fapt ce mărturisește despre o leptinorezistență (LR) pronunțată la pacienții cu SM și 2) hiperinsulinemie bazală – la 67% pacienți (nivelul mediu al IB a fost 18,12 ± 4,03 µUI/ml). La 100% pacienți s-a înregistrat creșterea indicelui $HOMA_{IR}$ (indicele mediu alcătuia 4,04 ± 0,95 un.conv., norma fiind <2,5), fapt ce mărturisește despre o IR pronunțată la pacienții respectivi. Așadar, la pacienții incluși în studiu pe lângă semnele de SM aveau loc modificări pronunțate ale activității secretorii a ȚA cu manifestări de LR și IR, fapt ce de regulă contribuie la progresia rapidă a DZ tip 2, complicațiilor lui și aterosclerozei la categoria dată de pacienți.

La efectuarea analizei corelaționale după Spearman am depistat, că nivelul leptinei la pacienții cu SM avea o corelare pozitivă statistic semnificativă cu MC (r=0,31; p<0,05), CA (r=0,38; p<0,01) și în mai mare grad cu IMC (r=0,69; p<0,001). Prezența acestor corelări strânse poate fi legată cu hiperleptinemia precoce, fapt ce secundar a contribuit la creșterea MC și mărirea CA. Ulterior, odată cu IMC crescut se înregistrau nivele crescute de leptină, IB și indice $HOMA_{IR}$, totodată această dependență purta un caracter neliniar, adică avea loc tendința de ridicare a nivelului IB, leptinei și indicelui $HOMA_{IR}$, însă gradul extrem de înalt al obezității în unele cazuri (IMC >45 kg/m^2) a fost însoțit de stabilizarea nivelului de leptină și indicelui $HOMA_{IR}$.

Tabelul 5.2

Nivelurile de leptină și diferențele semnificative în grupurile cercetate de pacienți cu și fără SM [mediana (25-75% quartile)]

Grupele	IMC, kg/m²	Concentrația leptinei, ng/ml	Veridicitatea diferențelor între grupe (p_{n-n})
1. -SM (n=19)	<25,0	7,12 (4,25-14,46)	-
2. +SM (n=16)	<25,0	12,23 (6,49-19,67)	$p_{1-2}>0,05$
3. +SM (n=18)	25-29,9	23,85 (9,95-32,46)	$p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
4. +SM (n=19)	≥30,0	56,34 (43,52-61,34)	$p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$
5. +SM (n=17)	≥25,0 +TAG	54,42 (38,27-59,41)	$p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$; $p_{4-5}>0,05$
6. +SM (n=14)	≥25,0 +DZ	53,82 (34,45-58,64)	$p_{1-6}<0,001$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{3-6}<0,001$; $p_{4-6}>0,05$; $p_{5-6}>0,05$

Având în vedere relația existentă și demonstrată deja a concentrației leptinei cu cantitatea de celule adipoase și în absența criteriilor unice de apreciere a acesteia ne-am folosit de criteriile de apreciere a metabolismului leptinei propuse în literatură, necesare fiind și pentru o utilizare largă în practica clinică. Dat fiind acestui fapt, a fost apreciată concentrația leptinei printre pacienții lotului cercetat (tabelul 5.2) repartizați fiind în modul următor: grupul 1 – fără SM și IMC <25,0 kg/m² (n=19), grupul 2 - cu SM și IMC <25,0 kg/m² (n=14), grupul 3 - cu SM și IMC între 25-29,9 kg/m² (n=18), grupul 4 - cu SM și IMC ≥30 kg/m² (n=19), grupul 5 - cu SM inclusiv IMC ≥25 kg/m² și TAG (n=17) și grupul 6 - cu SM inclusiv IMC ≥25 kg/m² și DZ (n=16).

Ține de menționat, că în toate grupele de pacienți cu SM și surplus de masă corporală (gr. 3-6) concentrația leptinei întrecea semnificativ față de valoarea ei la pacienții fără SM (p<0,001) indiferent de tulburările spectrului glucidic (figura 5.2). Totodată, se remarcă tendința de creștere a nivelului leptinei de la gr. 2 la 4 pe măsura progresiei IMC, fapt ce se explică prin creșterea cantității celulelor adipoase, ce produc hormonul dat (leptina).

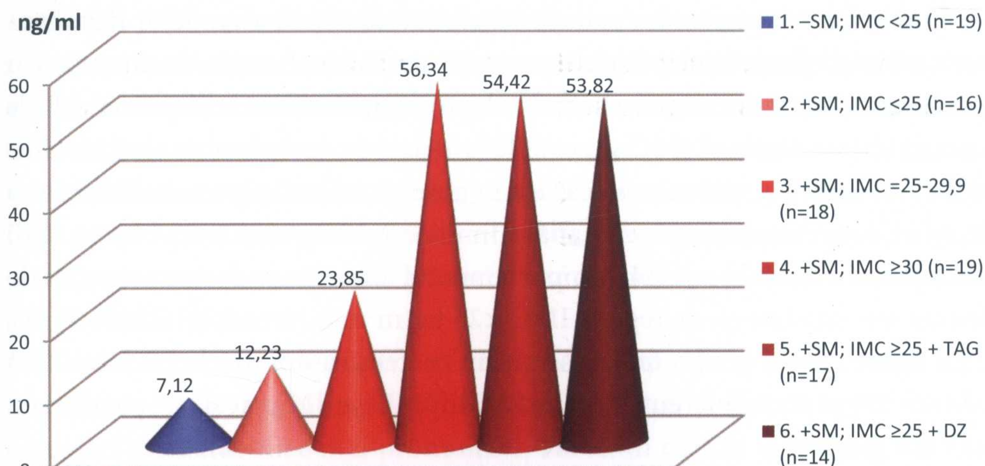


Figura 5.2. Caracteristica nivelurilor de leptină în grupurile cercetate de pacienți cu și fără SM în funcție de IMC și tulburările metabolismului glucidic

Analiza rezultatelor proprii și datelor literaturii a demonstrat că valoarea leptinei de 25 ng/ml și mai sus, când ea de obicei încetează să mai penetreze prin bariera hematoencefalică și, prin urmare, se tulbură influența reglatorie a ei asupra MC, poate fi utilizată în calitate de criteriu de leptinorezistență (LR). În continuare utilizăm clasificarea tulburărilor metabolismului leptinei, propusă în literatură, la pacienți cu SM în grade, la baza cărora se află datele cercetării nivelului de leptină și corelarea ei cu alte componente ale SM. În tabelul 5.3 prezentăm gradele de tulburare a metabolismului leptinei la pacienții cu SM în funcție de IMC și componentele SM.

Tabelul 5.3

Nivelurile de dereglare a metabolismului leptinei la pacienții lotului studiat în funcție de IMC și componentele SM

Gradul	Leptina, ng/ml	IMC, kg/m^2	OA	TAG/DZ	DLP	HTA
0 (n=33)	0-10,0	<25,0	–	–	–	+
1 (n=20)	10,1-25,0	25,0-29,9	+/–	–	–	+
2 (n=26)	25,1-50,0	≥25,0	+	+	+/–	+
3 (n=24)	>50,0	≥30	+	+	+	+

În tabelul 5.4 prezentăm caracteristica mai detaliată a gradelor de tulburare a metabolismului leptinei la pacienții cu SM în funcție de absența sau prezența tulburărilor metabolismului leptinei cu indicarea diapazonului de concentrație a leptinei, IMC și posibilei asocieri de componente ale SM. Gradul 0 („norma") – se caracterizează prin absența tulburărilor metabolismului leptinei, concentrația leptinei se află în limitele 0-10 ng/ml. La așa concentrații ale leptinei creierul reglează comportamentul alimentar adecvat senzației de foame sau sațietate și, de regulă, IMC <25 kg/m^2 sau rareori IMC e de 25,0 – 29,9 kg/m^2. Acest grad a fost observat în cercetarea noastră la pacienții fără SM (n=19) și preponderent la cei cu SM din gr. 2 (n=12) cât și la 2 pacienți cu SM din grupul 3.

Tabelul 5.4

Nivelurile de dereglare a metabolismului leptinei la pacienții lotului studiat în funcție de gradele HL și grupurile selectate de pacienți cu și fără SM

Gradul	Leptina, ng/ml	Grupul 1 -SM, IMC <25,0 kg/m^2	Grupul 2 +SM, IMC <25,0 kg/m^2	Grupul 3 +SM, IMC 25,0-29,9 kg/m^2	Grupul 4 +SM, IMC ≥30 kg/m^2	Grupul 5 +SM, IMC ≥25,0 kg/m^2+TAG	Grupul 6 +SM, IMC ≥25,0 kg/m^2+DZ
0 (n=33)	0-10,0	19	12	2	-	-	-
1 (n=20)	10,1-25,0	-	4	16	-	-	-
2 (n=26)	25,1-50,0	-	-	-	16	6	4
3 (n=24)	>50,0	-	-	-	3	11	10
Total		19	16	18	19	17	14

Gradul 1 corespunde hiperleptinemiei precoce (incipiente) și se caracterizează prin creșterea concentrației leptinei mai sus de norma convențional primită – în diapazonul 10-25 ng/ml, ce e legată cu transmiterea în creier a semnalelor despre MC crescută. Acest grad de tulburare a fost observat în cercetarea noastră la pacienții cu SM din grupurile 2 (n=4) și 3 (n=16) cu SM și, de regulă, supraponderalitate (IMC e între 25,0 – 29,9 kg/m^2 sau, mai rareori, IMC <25 kg/m^2).

Gradul 2 corespunde hiperleptinemiei subcompensate pentru care e caracteristică creşterea concentraţiei leptinei mai sus de valoarea „de prag" de 25 ng/ml al LR. În cazul dat concentraţia leptinei se află în diapazonul 25-50 ng/ml. În tabloul clinic aici cele 3 componente ale SM includ şi tulburările metabolismului glucidic. Acest grad se întâlneşte practic la majoritatea pacienţilor cu SM şi IMC ≥25,0 kg/m2 (grupul 4 majoritar (n=16), dar şi parţial gr. 5 (n=6) şi gr. 6 (n=4)), care mai au şi tulburări ale spectrului glucidic cu incipiente modificări ale spectrului lipidic.

Gradul 3 corespunde hiperleptinemiei decompensate, când nivelul leptinei depăşeşte 50 ng/ml, iar IMC ≥30 kg/m² sau chiar şi ≥25 kg/m² dar cu dereglări dismetabolice mai pronunţate. Pacienţii cu SM în această situaţie au 3 şi mai multe componente ale SM. Acest grad se întâlneşte parţial la grupul 4 (n=3) şi majoritar la pacienţii gr. 5 (n=11) şi gr. 6 (n=10), care pe lângă tulburările mai avansate ale spectrului glucidic, mai pot avea şi tulburări ale spectrului lipidic.

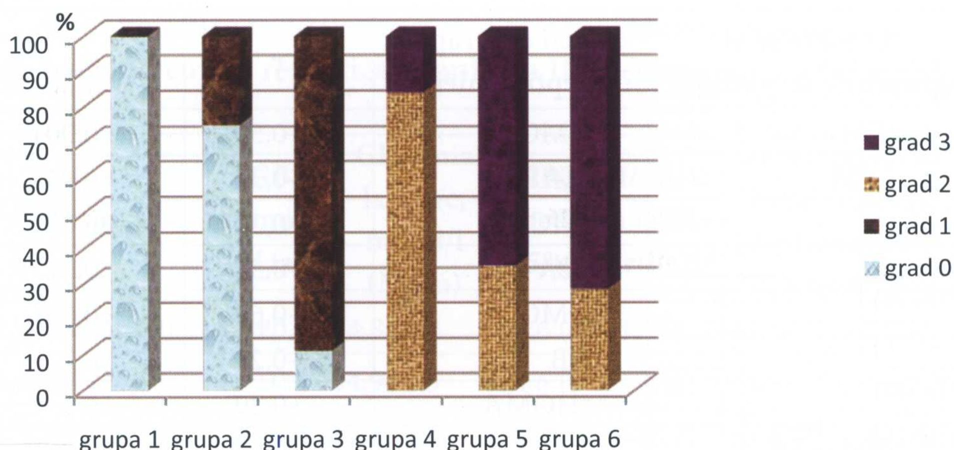


Figura 5.3. Frecvenţa gradelor de hiperleptinemie în grupurile de pacienţi cu SM

Ţine de remarcat, pacienţii cu SM veridic se deosebesc de pacienţii fără SM conform frecvenţei întâlnite a diferitor grade de hiperleptinemie (figura 5.3). E important de menţionat, că nu au fost depistate diferenţe veridice între pacienţii grupurilor 1 şi 2 şi au fost depistate diferenţe semnificative între pacienţii grupurilor 2 şi 3 conform prezenţei gradurilor 0 şi 1 de hiperleptinemie. Astfel, în grupul 2 spre deosebire de grupul 3 au fost mai mulţi pacienţi cu nivel normal de leptină (75% vs 11,1%, corespunzător, p<0,01), iar

în grupul 3 spre deosebire de grupul 2 au fost mai mulți pacienți cu gradul 1 de hiperleptinemie incipientă (88,9% vs 25%, corespunzător, p<0,01). În grupurile 2 și 3 nu s-au observat pacienți cu gradele 2 și 3 de hiperleptinemie. E semnificativ la fel faptul, că în grupul 4 nu s-au mai întâlnit pacienți cu gradul 1 de hiperleptinemie precoce, dar s-au înregistrat pacienți cu predominarea gradului 2 față de gradul 3 de hiperleptinemie (84,2% vs 15,8%, corespunzător, p<0,01). În grupul 5 de pacienți cu SM și TAG s-au constatat pacienți cu gradul 2 și predominare a gradului 3 de hiperleptinemie (35,3% vs 64,7%, corespunzător, p<0,05), iar în grupul 6 de pacienți cu SM și DZ mai frecvent s-a întâlnit gradul 3 de hiperleptinemie față de gradul 2 (71,4% vs 28,6%, corespunzător, p<0,01).

Tabelul 5.5

Coeficienții de corelare semnificativă a leptinemiei cu alți indici ai obezității și metabolismului glucidic la pacienți cu SM

Lotul total și grupurile de pacienți	Indicii contrapuși leptinemiei	r	p
±SM	IMC	+0,59	<0,001
+ SM	TAS	+0,32	<0,05
	MC	+0,31	<0,05
	CA	+0,38	<0,01
	IMC	+0,69	<0,001
	IB	+0,21	ns
	$HOMA_{IR}$	+0,29	ns
+SM și HL	IB	+0,57	<0,01
	I2h	+0,51	<0,01
	F. Caro	–0,33	<0,05
	CA	+0,63	<0,01
	CA/CC	+0,52	<0,01
	IMC	+0,33	<0,05
	LDL-C	+0,08	ns
	HDL-C	–0,12	ns
	TG	+0,19	ns

Prin urmare, conform datelor relatate, LR se manifestă la pacienți cu gradul 2 și 3 de hiperleptinemie. Se mai constată corelare pozitivă între gradul de pronunțare a tulburărilor glucidice și gradul hiperleptinemiei, ce poate fi explicat prin legătura strânsă a mecanismelor de evoluție a IR și LR. Mecanismele evolutive ale IR actualmente rămân insuficient studiate, cu toate acestea, sunt dovezi despre participarea activă în procesul dat a leptinei. De aceea și ne-am propus scopul cercetării hormonului dat la pacienții cu SM.

Drept confirmare a rolului leptinei în evoluția IR poate servi analiza intercorelațională a hiperleptinemiei cu indicii metabolismului insulinic. Pe parcursul analizei s-a observat dependența corelațională pozitivă a nivelurilor IB și I2h la 2 ore de ingestie a glucozei (r=0,57 și 0,51; p<0,01), la fel și corelări negative ale valorilor indicelui IR F. Caro (GB/IB) cu hiperleptinemia (r=– 0,33; p<0,05) (tabelul 5.5).

Tabelul 5.6

Caracteristica indicilor metabolismului glucidic în grupurile de pacienți cu SM repartizați conform IMC și prezenței TAG și DZ

Grupul	GB, mmol/l (M±m)	Glicemia la 2 ore, mmol/l (M±m)	IB, μUI/ml, [mediana (25%-75% quartile)]	Insulinemia la 2 ore, μUI/ml, [mediana (25%-75% quartile)]
1. -SM (n=19)	4,4±0,3	4,8±0,2	11,6 (7,5-15,1)	22,3 (13,1-28,4)
2. +SM (n=16)	4,7±0,4	4,9±0,5	14,6 (9,4-19,9)*	35,7 (23,1-39,9)*
3. +SM (n=18)	5,4±0,4*	5,8±0,4	17,1 (12,3-25,7)**	39,6 (26,2-47,7)**
4. +SM (n=19)	5,2±0,3*	6,8±0,3**	17,9 (14,0-27,8)**	58,4 (41,3-65,2)**
5. +SM (n=17)	6,6±0,3	9,3±0,4**	19,8 (13,1-26,7)**	67,5 (51,4-73,0)**
6. +SM (n=14)	7,2±0,3**	14,3±0,5**	19,2 (12,4-29,3)**	46,1 (34,2-55,9)**

*Notă: * – p<0,05; ** – p<0,001 în comparație cu pacienții fără SM.*

Indicii insulinei și glucozei la pacienții cu SM față de cei fără SM s-au deosebit veridic în grupurile 2-6 (tabelul 5.6). Analiza valorilor individuale a depistat că la 14 (56%) pacienți fără SM au fost tulburări ale metabolismului insulinic.

Din tabelul 5.7 se observă că nivelurile GB și G2h la 2 ore după administrarea glucozei au o tendință stabilă de creștere pe măsura creșterii nivelului leptinei plasmatice.

Modificări asemănătoare ale indicilor s-au observat la analiza dependenței nivelurilor de insulină de gradul HL. Astfel, concentrația maximală a IB și I2h la 2 ore se întâlnea la pacienții cu SM și gradul 2 de HL. Așadar, la acești pacienți se depista HI bazală. Prezintă interes faptul, că nivelurile de IB și I2h la 2 ore după administrarea glucozei la pacienții gradele 1 și 3 de HL erau posibil de suprapus. Acest fapt confirmă evoluția unidirecțională a IR și LR la pacienții cu SM și tulburări glucidice legate de epuizarea posibilităților celulelor β ale pancreasului, care nu e capabil adecvat să reacționeze la HG în condiția progresării SM.

Tabelul 5.7

Caracteristica indicilor metabolismului glucidic în grupurile de pacienți cu SM repartizați conform nivelului de leptinemie, M±m

Indicii	0 (n=33)	1 (n=20)	2 (n=26)	3 (n=24)
GB, mmol/l	4,4±0,3	5,4±0,5*	5,9±0,3*	6,8±0,4*
Glicemia la 2 ore, mmol/l	5,7±0,4	6,6±0,4*	8,1±0,5*	12,5±0,6*
IB, μUI/ml, [mediana (25-75% quartile)]	7,7 (6,6-17,8)	17,6 (12,4-25,3)*	19,7 (12,6-28,8)*	18,5 (14,3-27,6)*
Insulinemia la 2 ore, μUI ml,[mediana (25-75% quartile)]	21,4 (10,3-29,6)	45,7 (32,4-54,6)*	54,6 (42,3-62,8)*	47,7 (33,4-55,8)*
ind. F. Caro, un. conv.	9,43±1,35	5,46±0,49*	5,24±0,46*	6,17±0,48*
G2h/I2h la 2 ore, un. conv.	4,24±1,22	2,48±1,25	2,07±0,94*	4,85±1,58

*Notă: * – p<0,05 în comparație cu grupul de pacienți cu gradul 0.*

E important de remarcat şi faptul că numărul de pacienţi cu SM şi valori normale ale insulinei progresiv se micşora pe măsura creşterii surplusului de MC şi constituia: 6 (37,5%) în grupul 2, 5 (27,8%) în grupul 3 şi 4 (21,05%) în grupul 4. Atunci când, numărul de pacienţi cu nivel normal de leptină printre pacienţii cu SM şi surplus de MC era cu mult mai mic: 2 (12,5%) în grupul 2, 1 (5,6%) în grupul 3 şi absentau în grupurile 4, 5 şi 6.

Reieşind din datele prezentate se poate concluziona despre natura primară a tulburărilor metabolismului leptinei la pacienţii cu SM, după care ulterior urmează progresarea IR. În susţinerea acestei ipoteze contribuie faptul că la majoritatea pacienţilor cercetaţi de noi, cu SM şi tulburări ale metabolismului glucidic se menţiona instalarea mai precoce a surplusului de MC, apoi urma evoluţia HTA şi în cele din urmă se dezvoltau tulburările metabolismului glucidic. Aici, ar prezenta interes şi cercetarea HL pe viitor la pacienţii fără IR (înaintea apariţiei IR). Presupunerea despre apariţia primară a tulburărilor metabolismului leptinei în formarea IR la pacienţii cu SM confirmă şi acel fapt, că în unele cercetări nivelurile medii ale leptinei la pacienţii normotensivi cu surplus de MC veridic întreceau indicii de control cât şi valorile acesteia la pacienţii cu HTA izolată ($p<0,001$), atunci când indicii de glucoză şi insulină la aceşti pacienţi nu se deosebesc semnificativ ($p>0,05$).

IR, după cum a fost demonstrat în unele cercetări, constituie unul din FR de evoluţie a HTA. În studiul nostru pe măsura creşterii MC la pacienţii cu SM, a fost menţionată tendinţa de creştere a TAS, atingând deosebiri veridice în grupul pacienţilor cu SM şi tulburări ale metabolismului glucidic (gr. 5 şi 6) spre deosebire de grupurile 1 şi 2 ($p<0.05$). Cel mai înalt nivel mediu de TAS s-a constatat în grupul de pacienţi cu SM şi DZ (gr. 6). Nivelurile maxime de TAD se manifestau la pacienţii cu SM, IMC ≥30 kg/m2 şi DZ. Astfel, nivelurile TAS, TAD şi FCC în funcţie de gradul HL sunt prezentate în tabelul 5.8. Pentru indicii TA se observă tendinţa spre HTA la creşterea concentraţiei de leptină la pacienţii cu SM (nivelul leptinei corelează pozitiv veridic cu TAS ($r=0,32$; $p<0,05$)). Însă deosebiri statistic semnificative faţă de indicii de control se remarcau doar conform nivelurilor TAS la pacienţii cu SM şi gradele 2 şi 3 de HL ($p<0.05$). Valorile FCC la pacienţi nu aveau deosebiri semnificative.

Tabelul 5.8

Valorile indicilor hemodinamici și antropometrici la pacienții cu SM, divizați conform gradelor de leptinemie, M±m

Indicii	Gradul leptinemiei			
	0 (n=33)	1 (n=20)	2 (n=26)	3 (n=24)
TAS, mmHg	150,6±4,1	155,8±6,6	163,5±5,3*	165,3±4,8*
TAD, mmHg	90,7±4,2	92,4±3,6	95,8±4,5	96,5±4,6
FCC, b/min	82,5±3,5	85,6±4,6	88,3±5,6	87,4±5,5
IMC, kg/m^2	23,15±0,29	28,63±0,34*	31,27±0,33*	33,27±0,39*
CA/CC, un. conv.	0,87±0,03	0,94±0,05	1,03±0,02*	1,07±0,04*
CA, cm	81,98±1,35	88,67±1,25*	99,23±1,68*	103,96±1,43*

*Notă: * - p<0,05 în comparație cu grupul de pacienți cu gradul 0 de hiperleptinemie.*

Analiza influenței HL asupra nivelurilor TA mărturisesc în folosul faptului, că leptina poate participa în patogeneza HTA atât la pacienții cu SM și obezitate, cât și fără obezitate. În folosul acestei presupuneri vorbește acel fapt, că numărul de pacienți cu SM și IMC mai mic, dar cu HL era oricum mai mare comparativ cu celelalte grupuri. Acest fapt coincide cu opinia unor cercetători, care consideră că leptina posedă efect hipertensiv de sine stătător, cauzat, probabil, de activarea SNS de către ea. Din tabelul 5.8 se observă, că toți parametrii antropometrici au o tendință veridică de creștere pe măsura creșterii nivelului leptinei în sânge (p<0,05), atingând maximum la pacienții cu SM și gradul 3 de HL. Începând cu gradul 1 de HL, se menționează legătura corelațională pozitivă între nivelul de leptină și indicii CA, CA/CC (r=0,63; p<0,01 și r=0,52; p<0,05, corespunzător) și cu IMC (r=0,33; p<0,05). Totodată, HL nu a corelat cu indicii spectrului lipidic: LDL-C (r=0,08; p>0,05), HDL-C (r=–0,12; p>0,05), TG (r=0,19; p>0,05).

Ulterior, în rezultatul cercetării subpopulațiilor de limfocite în tangență cu leptinemia la pacienții cu SM a fost depistat disbalansul imunității celulare și

umorale. Astfel, la pacienții grupurilor 2 și 3 indicii imunității celulare nu se deosebesc veridic de grupul 1 cu excepția medianei InImReg care creștea pe măsura creșterii IMC (tabelul 5.9). Deosebiri statistic semnificative ale indicilor imunologici se manifestau odată cu creșterea IMC ≥30 kg/m^2 și evoluția tulburărilor metabolismului glucidic, ce se manifestă prin scăderea cantității T-limfocitelor mature, T-helperilor și, în special, T-supresorilor. Și, invers, se constată creșterea cantității B-limfocitelor, la fel și evoluția indicelui InImReg în direcția valorilor caracteristice pentru procesul cronic inflamator. Așa o scădere pronunțată a T-supresorilor, posibil, se explică prin creșterea secreției cortizolului la pacienții cercetați, date ce coincid cu datele altor cercetători despre sensibilitatea înaltă a T-supresorilor către hormonii glucocorticoizi atât in vitro, cât și in vivo.

Tabelul 5.9

Coraportul subpopulațiilor de limfocite la pacienți în funcție de prezența SM, nivelul leptinemiei, diferite valori ale IMC și componente ale SM [mediana (25-75% quartile)]

Grupe	CD3$^+$ (%)	CD4$^+$ (%)	CD8$^+$ (%)	CD19$^+$ (%)	InImReg (un. conv.)
1. -SM (n=19)	67,8 (54,4-75,1)	34,3 (26,5-42,4)	25,4 (22,0-30,7)	15,9 (13,2-18,6)	1,34 (1,18-1,41)
2. +SM (n=16)	65,7 (48,7-70,9)	34,5 (26,9-40,2)	22,3 (23,8-26,8)	16,2 (12,7-19,5)	1,57 (1,13-1,68)*
3. +SM (n=18)	64,5 (52,2-72,8)	33,7 (25,1-40,7)	21,2 (17,2-25,1)	17,3 (14,2-19,6)	1,61 (1,43-1,69)*
4. +SM (n=19)	64,1 (48,8-69,3)	32,2 (24,9-39,8)	18,1 (14,7-21,1)*	19,7 (16,3-22,3)*	1,79 (1,62-1,98)**
5. +SM (n=17)	53,9 (42,8-60,1)*	31,1 (22,9-40,2)	17,8 (14,0-21,9)*	22,9 (17,1-27,2)*	1,74 (1,59-1,88)**
6. +SM (n=14)	50,9 (43,8-58,1)*	29,3 (22,9-37,8)*	15,1 (11,7-19,2)*	22,7 (18,6-27,8)*	1,99 (1,84-2,07)**

*Notă: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ în comparație cu gr. 1 (-SM).*

Aprecierea indicilor imunității umorale a demonstrat că nivelurile IgA au fost ridicate statistic semnificativ la pacienții cu SM spre deosebire de cei fără SM ($p<0,05$), atingând maximum la cei cu IMC ≥ 30 kg/m^2. Şi, invers, la pacienții cu SM și DZ nivelurile IgA s-au dovedit a fi mai scăzute decât la cei fără SM, fapt ce mărturisește despre insuficiența imunității umorale și locale la pacienții respectivi. Nivelurile IgM la toți pacienții cercetați s-au aflat în limitele normei fiziologice și practic nu se deosebeau de indicii pacienților fără SM. Cantitatea de IgG era puțin ridicată la pacienții gr. 2-4, însă deosebiri semnificative față de gr. 1 s-a constatat doar la pacienții gr. 4. La fel ca și nivelurile IgA, cantitatea de IgG a fost veridic mai joasă la pacienții gr. 6 ($p<0.05$) față de cei fără SM. Cantitatea CIC era mai ridicată la pacienții gr. 5 și 6. Datele obținute mărturisesc despre manifestarea mai agresivă a disimunoglobulinemiei la pacienții cu SM odată cu cumularea variabilelor de tulburări ale spectrului glucidic.

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, HL este o manifestare esențială a activității secretorii a ȚA la pacienții cu SM si un indice de LR, ea a fost determinată la 83,3% din ei, concomitent cu hiperinsulinemia determinată la 67% și indicele $HOMA_{IR}$ >2,5 la 100% din ei, fapt ce mărturisește despre prezența leptinorezistenței periferice (>25 ng/ml) pronunțate și IR semnificative la ei. Hiperproducerea leptinei a avut loc concomitent cu nivelul mai înalt de IB și IR mai pronunțată – momente confirmate prin corelarea pozitivă dintre nivelul de leptină și IB, cu indicele IR – $HOMA_{IR}$. Hipersecreția leptinei are loc pe fundalul obezității, reflectând astfel și fenomenul de LR periferică, fapt ce mărturisește despre tulburarea reglării echilibrului energetic la acești pacienți (nivelul leptinei la pacienții cu SM corelează pozitiv veridic cu TAS ($r=0,32$; $p<0,05$), MC ($r=0,31$; $p<0,01$), CA ($r=0,38$; $p<0,001$), dar în mai mare masură cu IMC ($r=0,69$; $p<0,001$)). HL și LR se intensifică pe măsura progresiei surplusului de masă corporală (IMC) și joacă un rol-cheie în patogeneză IR împreună cu care participă la formarea HTA din componența SM. Asocierea obezității (IMC >30 kg/m^2) cu tulburările leptinice și glucidice la pacienții cu SM este însoțită de imunodepresia metabolică manifestată prin scăderea cantității subpopulațiilor de T-limfocite, creșterea cantității B-limfocitelor, indexului imunoreglator, nivelului de CIC și disimunoglobulinemie. Prin urmare, nivelul leptinei la pacienții cu SM corelează strâns cu indicii antropometrici, glucidici, hemodinamici și ai imunității celulare și umorale.

În concluzie, leptina și hiperleptinemia sunt factori cruciali în interacțiunile

complexe ale alterațiilor metabolice, hemodinamice și imunologice din SM. În studiul nostru, hiperleptinemia, manifestare a leptinorezistenței periferice, a fost determinată la peste 4/5 din pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, a corelat cu valoarea indicilor spectrului glucidic, nu a corelat cu nivelul indicilor spectrului lipidic și s-a intensificat pe măsura creșterii gradului de obezitate. Relația dintre hiperleptinemie cu indicele masei corporale și hiperinsulinemie reflectă rolul-cheie a lor în patogeneza insulinorezistenței din sindromul metabolic.

6. Dislipidemia – particularități în sindromul metabolic, rolul în potențialul aterogen

În cadrul SM o altă asociere a HTA și obezității este dislipidemia, indusă prin acțiunea insulinei asupra metabolismului lipidic [1, 71, 77]. Deoarece insulina intensifică sinteza lipoproteinelor de densitate foarte joasă în ficat, este evident că în cazul HI se intensifică sinteza acestora [213]. Eliberarea LDL-C are loc sub acțiunea enzimei lipoproteinlipaza [35], a cărei activitate se află sub controlul insulinei [100, 192]. În cazul IR enzima devine rezistentă la acțiunea insulinei, ceea ce se manifestă prin micșorarea capacității LDL-C de eflux din circuit pe calea receptorilor [200]. HI intensifică și catabolismul LP de densitate înaltă, astfel se micșorează concentrația lor în serul sangvin [1, 51, 89, 114]. Cea mai frecventă variantă de dislipidemie asociată SM este triada lipidică: HTG însoțită de nivelul înalt al LDL-C și nivelul micșorat al HDL-C [42, 98, 116].

6.1. Profilul dislipidemic caracteristic și rolul apoproteinelor în sindromul metabolic

Datele studiului cardiologic din Framingham [143] arată că între diabetici numărul persoanelor cu concentrațiile plasmatice joase ale LP cu densitatea înaltă, subgrupa C (HDL-C), și TG sporite este de 2 ori mai mare decât la indivizii nondiabetici. Proporția între bărbați și femei cu indicii sporiți ai LDL-C și LDL total este similară în grupele de pacienți diabetici și nondiabetici. Datele Studiului Cardiovascular Prospectiv din Münster (PROCAM) și cele ale UKPDS [74, 124] corespund rezultatelor acestea, deși nivelurile plasmatice ale LDL-C la pacienți cu DZ tip 2 și SM sunt normale sau doar puțin ridicate, se observă creșterea numărului particulelor dense, mici ale LDL-C.

Se presupune că particulele acestea dense, mici ale LDL sunt foarte aterogene din cauza sensibilității lor sporite la oxidare și a asocierii lor cu IR, creșterea TG și scăderea HDL-C [212]. Profilul acesta dislipidemic întreg – TG ridicate, HDL-C scăzut și creșterea particulelor dense, mici ale LDL-C – este des menționat ca „triadă lipidică". Riscul aterosclerozei este reflectat prin balanța între apoproteina B (apoB), componentul proteic principal al LDL bogate de colesterol și al particulelor LP cu densitatea foarte mică, și apoproteina AI [52, 114, 205]. ApoB este legată cu transportarea colesterolului la țesuturile periferice sau așa-numita „transportarea colesterolului înainte", și este de asemenea asociată cu asamblarea particulelor de LP bogate de TG și colesterol total (C-T). Din contra, particulele HDL-C ce conțin apoAI favorizează refluxul C-T din celule periferice și facilitează transportarea lui la ficat pentru eliminare, sau „transportarea colesterolului înapoi". HDL-C poate fi ateroprotectiv din cauza acțiunilor sale antiinflamatorii, antioxidante și a abilității sale de a revoca disfuncția endotelială [35, 42, 71, 205].

În ultimii ani în literatură se remarcă rolul important al apoproteinelor în formarea complexelor solubile cu lipidele și reglarea anumitor reacții ale metabolismului lipidic. Astfel, apoB, fiind componenta proteică de bază a LDL-C, în cazul HI la fel se caracterizează prin valori sporite. ApoAI este o parte componentă a HDL-C, din care cauză este scăzut în IR [42, 89, 114]. Anume raportul apoB/apoAI caracterizează intensitatea mobilității colesterolului în țesuturi și efluxul lui din acestea, ceea ce se consideră un criteriu important de aterogenitate [52, 71, 200, 205]. Astfel, studiul PRIME a demonstrat asocierea valorilor scăzute de HDL-C, apoAI cu creșterea incidenței fenomenelor CV. Dezvoltarea HTG se explică prin micșorarea vitezei de catabolizare a LP de densitate foarte joasă. Micșorarea nivelului seric al HDL-C este importantă pentru prognosticul CPI. HDL-C asigură transportul colesterolului din țesuturile periferice spre ficat, cu esterificarea colesterolului captat din țesuturi [52].

Principalele tulburări lipidice înregistrate în mai multe studii la pacienți cu SM au fost: HTG (consecința alterării metabolismului VLDL și a creșterii apoB), majorarea apoB, creșterea LDL-C, scăderea HDL-C, micșorarea apoAI, creșterea raportului LDL-C/HDL-C [35]. Există mecanisme multiple, prin care DLP poate accelera ateroscleroza prin interacțiunea cu peretele arterial [1, 11, 42, 98, 114]. Unele studii clinice au demonstrat că creșterea raportului dintre C-T și HDL-C mai frecvent este asociată cu IR decât

raportul LDL-C/HDL-C [212]. Asocierea CPI cu IR este urmată de accelerarea leziunii ischemice a miocardului pe fundalul dereglărilor coronariene, microcirculatorii, metabolice și vegetative. Ischemia miocardului, dereglarea metabolismului cardiomiocitelor, hipokaliemia cauzate de IR sunt urmate de hipoxia miocardului, afectarea funcției diastolice a miocardului hipertrofiat [42, 89]. În cele din urmă rezultă, că CPI în cadrul IR are o evoluție mai gravă, atipică, însoțită de complicații ischemice grave și tromboembolice, dereglări de ritm, frecvență înaltă a dezvoltării insuficienței cardiace și a morții subite. Evoluția rapidă a proceselor aterosclerotice la acești pacienți contribuie la creșterea morbidității și mortalității CV [114, 213, 214].

În studiul prospectiv QUEBEC de 5 ani, s-a demonstrat că HG, nivelurile mărite ale insulinei, LDL-C, C-T și apoB sunt asociate cu risc sporit de CPI. Studiul ARIC a demonstrat că afecțiunile coronare au fost prezente la pacienții cu valori avansate ale C-T, LDL-C și TG. Se consideră că HTA în cadrul IR este asociată cu o aterogeneză accelerată, ceea ce induce complicații CV grave [1, 116]. Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, nivelul C-T se consideră normal până la 190 mg/dl (5,0 mmol/l), iar al LDL-C – până la 115 mg/dl (3,0 mmol/l); valorile C-T de până la 175 mg/dl (4,5 mmol/l) și până la 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pentru LDL-C sunt recomandate pacienților cu patologie CV asociată cu DZ. Riscul dezvoltării CPI crește în cazul asocierii hipercolesterolemiei cu nivelurile scăzute ale HDL-C, acesta fiind <40 mg/dl (1,0 mmol/l) (b) și <50 mg/dl (1,3 mmol/l) (f). Valorile TG serice <150 mg/dl (<1,7 mmol/l) sunt considerate normale. Valorile TG serice de 150-199 mg/dl (1,7-2,2 mmol/l) sunt considerate de hotar. Nivelul TG ≥200 mg/dl (≥2,3 mmol/l) se consideră majorat și indică o necesitate de examinare mai profundă a spectrului lipidic [88]. Nivelul micșorat al HDL-C reprezintă un factor predispozant independent pentru mărirea MMVS la pacienții hipertensivi netratați. Această asociație este explicată prin mecanisme metabolice și hormonale comune, la baza cărora se află IR [114].

Așadar, am putea sublinia că tulburările spectrului lipidic la pacienții cu SM evidențiază valori avansate ale LDL-C, TG și apoB cu nivel scăzut al HDL-C și apoAI, însoțite de valori sporite ale CoAt și a raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C cu valori scăzute a raportului apoAI/apoB la pacienții cu SM, ceea ce presupune un risc major pentru dezvoltarea patologiei aterosclerotice urmată de consecințele ei.

6.2. Aspecte ale metabolismului lipidic, apoproteinele și dislipidemia aterogenă la pacienții cu sindrom metabolic

Modificările spectrului glucidic la pacienții cu SM induc multiple modificări și ale indicilor metabolismului lipidic, care la rândul lor se manifestă prin efecte aterogene nedorite. Despre acest fapt denotă modificările caracteristice la ei, manifestate prin majorarea valorilor LDL-C, TG și reducerea nivelului HDL-C (figura 6.1).

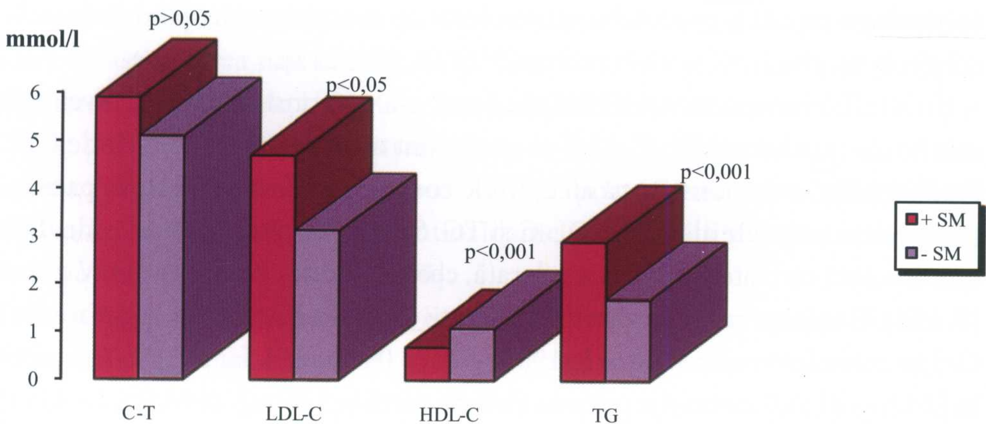


Figura 6.1. Particularitățile indicilor de bază ai spectrului lipidic la pacienți în funcție de prezența SM

Lotul total de studiu a cuprins 201 pacienți cu SM și 93 pacienți fără SM, lotul de control. Evaluarea spectrului lipidic la pacienții cu SM a demonstrat, că valorile medii ale C-T nu se deosebeau semnificativ la pacienții din ambele grupuri (5,3±0,13 vs 5,1±0,11 mmol/l; p>0,05). La pacienții cu SM s-au notat valorile medii semnificativ mai mari ale nivelului de TG (2,3±0,08 vs 1,7±0,07 mmol/l; p<0,001) și LDL-C (3,7±0,12 vs 3,02±0,09 mmol/l; p<0,05), față de cei fără SM. În același timp valorile medii ale HDL-C au fost veridic mai scăzute la pacienții cu SM (0,79±0,06 vs 1,08±0,07 mmol/l; p<0,001).

Determinarea raportului C-T/HDL-C (10,14±0,63 vs 5,92±0,44 un. conv.; p<0,001) a evidențiat predominarea valorilor mai înalte la pacienții cu SM, comparativ cu cei fără SM (figura 6.2). Valoarea raportului >4 constituie un indice al aterogenității și deține un rol important în dezvoltarea cardiopatiei

ischemice. Rezultate similare au fost determinate și în urma calculării raportului LDL-C/HDL-C (8,3±0,57 vs 4,5±0,38 un. conv.; p<0,001), valoarea raportului >5 constituind la fel un indice al aterogenității. Determinarea indicelui sau coeficientului de aterogenitate (CoAt) după A.N. Climov prin formula: CoAt= (C-T - HDL-C) / HDL-C de asemenea a demonstrat valori mai majorate la pacienții cu SM (9,09±0,7 vs 5,1±0,3 un. conv.; p<0,001), valoarea raportului >5 constituind un indice esențial al aterogenității.

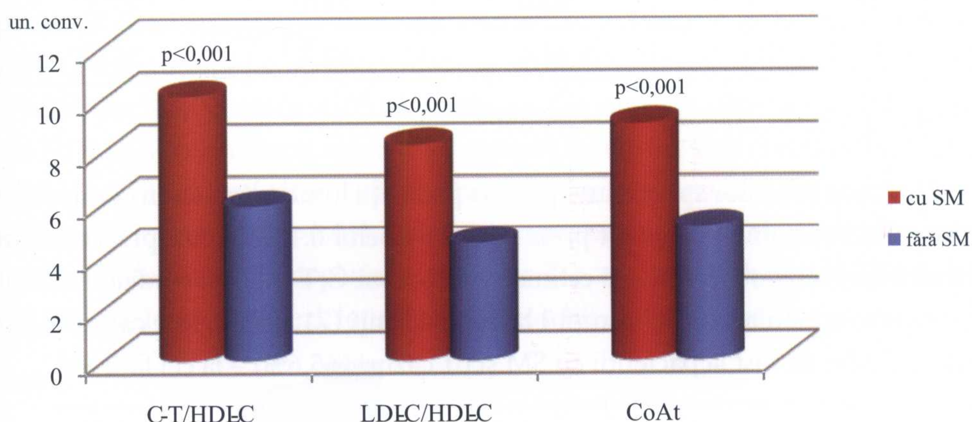


Figura 6.2. Manifestările indicilor aterogenității la pacienții cu sindrom metabolic

Evaluând spectrul lipidic la pacienții cu SM în funcție de obezitate s-a constatat că valoarea medie a C-T pentru pacienții nonobezi este de 5,49±0,18 mmol/l vs 5,12±0,13 mmol/l pentru pacienții obezi, (p>0,05). Valoarea medie a LDL-C pentru pacienții cu SM nonobezi a constituit 3,94±0,15 mmol/l vs 3,52±0,16 mmol/l (p>0,05). Deci, atât valoarea medie a C-T, cât și a LDL-C au fost mai mari ca valorile normale pentru ambele loturi, atunci când diferența între loturi a acestor indici a fost statistic nesemnificativă. În lotul pacienților cu SM nonobezi s-a remarcat valoarea medie a HDL-C 0,82±0,03 mmol/l vs 0,71±0,05 mmol/l pentru pacienții obezi (p>0,05), loturile nu s-au deosebit statistic semnificativ. Cât privește valoarea medie a TG a constituit 2,03±0,11 mmol/l pentru pacienții cu SM nonobezi vs 2,61±0,08 pentru pacienții obezi (p<0,05), constatându-se o valoare medie a TG sporită în lotul pacienților obezi.

Tabelul 6.1

Devierile indicilor spectrului lipidic în comparaţie cu normele recomandate la pacienţii cu sindrom metabolic, %

Indicii (devierile)	Lot cercetat	+ SM	- SM
C-T (↑)	71,1	73,6	65,6
LDL-C (↑)	79,6	82,6	73,1*
TG (↑)	63,6	71,1	47,3**
HDL-C (↓)	51,4	62,7	26,9***

Notă: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Devierile indicilor spectrului lipidic la pacienţii lotului evaluat în comparaţie cu normele recomandate sunt prezentate în tabelul 6.1. Din cele prezentate în tabelul respectiv observăm, că estimarea nivelului C-T în lotul studiat a relevat majorarea acestuia cu ≥4,5 mmol/l la 209 pacienţi (71,1%), dintre care 148 cazuri (73,6%) au fost la pacienţii cu SM şi 61 cazuri (65,6%) – la cei fără SM.

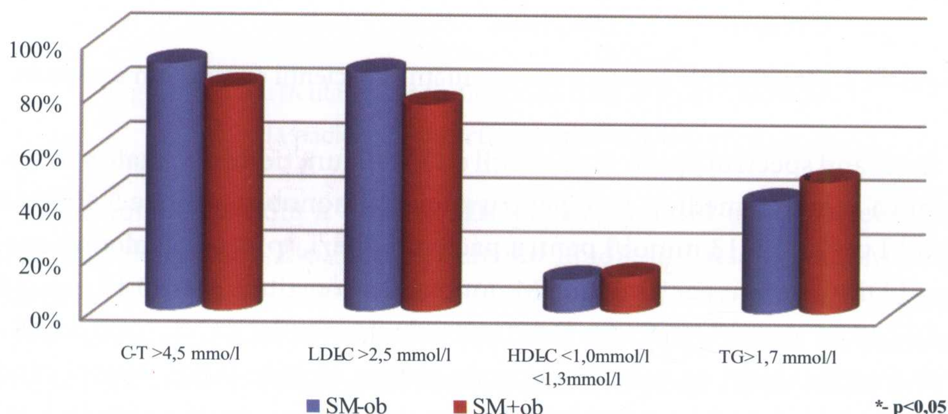


Figura 6.3. Indicii de bază ai spectrului lipidic la pacienţii cu SM în funcţie de obezitate

În rezultatul determinării LDL-C în lotul studiat s-a constatat mărirea nivelului cu ≥2,5 mmol/l în 234 cazuri (79,6 %), dintre care 166 cazuri (82,6 %) aparţineau grupului cu SM şi 68 cazuri (73,1 %) – celor fără SM. Analiza nivelului TG a relevat valori avansate cu ≥1,7 mmol/l în 187 cazuri (63,6 %). În grupul cu SM s-au determinat valori sporite ale TG în 143 cazuri (71,1 %), iar

în grupul fără SM – în 44 cazuri (47,3 %). Estimarea valorilor HDL-C la totalitatea pacienților evaluați a demonstrat existența reducerii nivelului la bărbați cu <1,0 mmol/l și femei cu <1,3 mmol/l în 151 cazuri (51,4 %), dintre care 126 cazuri (62,7 %) au fost înregistrate la cei cu SM și 25 cazuri (26,9 %) – la cei fără SM. Reducerea valorilor HDL-C s-a constatat la 65 (32,3 %) bărbați și 61 (30,3 %) femei cu SM și la 14 (15,1 %) bărbați și 11 (11,8 %) femei fără SM.

Analiza în funcție de prezența obezității la pacienții cu SM a constatat (figura 6.3) valori ale C-T ≥4,5 mmol/l la 60 (90,9%) pacienți nonobezi vs 111 (82,2%) pacienții obezi (p>0,05), loturile nu s-au deosebit statistic între ele. Valori ale LDL-C ≥2,5 mmol/l s-au determinat la 58 (87,9%) pacienți nonobezi vs 103 (76,3%) pacienți obezi (p>0,05), loturile nu s-au deosebit statistic între ele. Pentru HDL-C s-au remarcat valori <1,0 mmol/l la bărbați și <1,3 mmol/l la femei la 18 (13,3%) pacienți obezi vs 8 (12,1%) pacienți nonobezi, loturile nu s-au deosebit statistic între ele (p>0,05). În lotul pacienților obezi s-a remarcat un număr mai mare de cazuri de depășire a valorilor TG ≥1,7 mmol/l: 65 (48,2%) vs 27 (40,9%) pacienți nonobezi, loturile s-au deosebit statistic între ele (p<0,05).

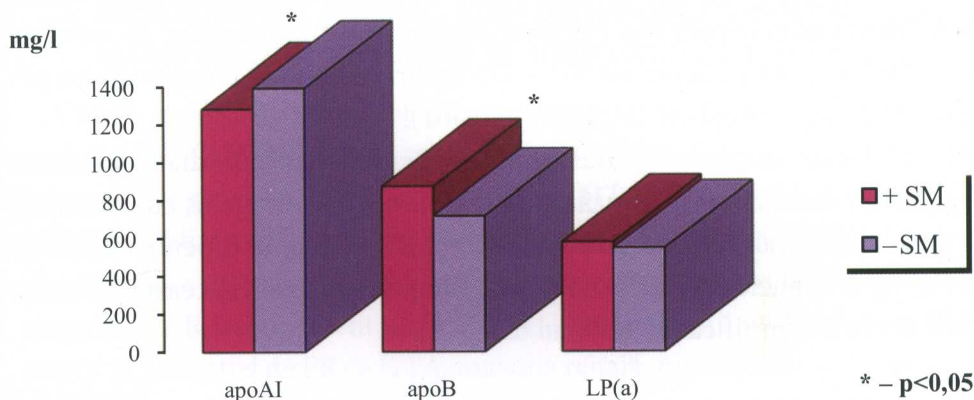


Figura 6.4. Particularitățile apoAI și apoB, Lp(a) la pacienții cu SM

Marcăm deosebirea semnificativă a nivelurilor apolipoproteinelor la pacienții cu SM față de cei fără SM manifestată prin nivel scăzut de apoAI (1281,3 ± 53,5 vs 1392,6 ± 65,1 mg/l; p<0,05, respectiv) și crescut de apoB (872,3 ± 33,4 vs 718,1 ± 34,9 mg/l; p<0,05, respectiv. Se observă decalaj veridic și în privința raportului apoAI/apoB (1,47 ± 0,11 vs 1,94 ± 0,12; p<0,05) și nu se constată deosebiri ale Lp(a) (578,3 ± 37,2 vs 546,5 ± 83,4 mg/l; p>0,05) la ambele grupuri de pacienți (figura 6.4), dar cu valorile medii mai mari ca valorile normale (<300 mg/l) pentru ambele loturi.

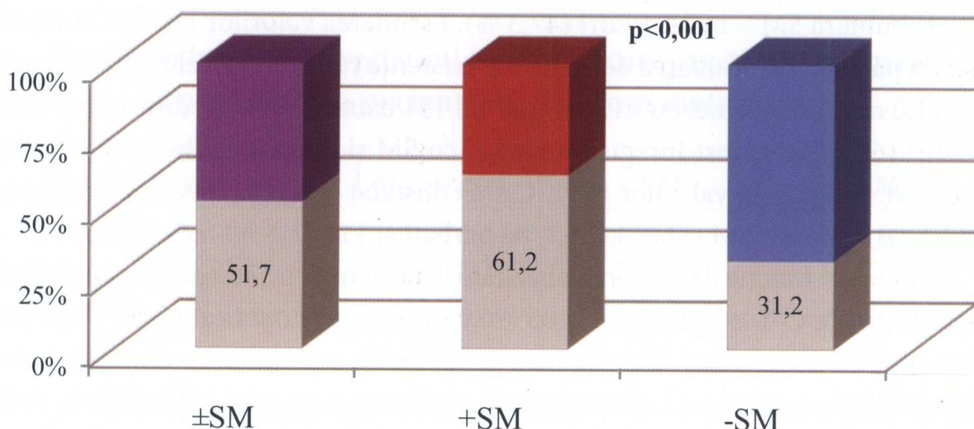


Figura 6.5. DLP caracteristică SM [LDL-C(↑) + TG(↑) + HDL-C(↓) + apoB(↑ + apoAI(↓)] la pacienţii lotului cercetat şi în funcţie de prezenţa SM

DLP caracteristică SM (figura 6.5), ce presupune corelare dintre sporirea valorilor LDL-C în asociere cu sporirea nivelului TG şi apoB cu reducerea valorilor HDL-C şi apoAI, a fost determinată la 152 pacienţi (51,7%) ai lotului total. Menţionăm deosebirea evidentă dintre frecvenţa cazurilor de astfel de tip de DLP printre pacienţii cu SM – 123 cazuri (61,2%) în comparaţie cu pacienţii fără SM – 29 cazuri (31,2%), (p<0,001).

S-au analizat datele spectrului lipidic comparând pacienţii diabetici cu SM vs pacienţii nondiabetici. Loturile s-au manifestat a fi omogene, cu o tendinţă de prezentare a valorilor medii pentru C-T, LDL-C mai mari pentru pacienţii cu DZ tip 2 vs pacienţii fără DZ tip 2, în timp ce pentru TG această diferenţă a fost statistic semnificativă (tabelul 6.2).

Tabelul 6.2

Valorile medii ale indicilor spectrului lipidic la pacienţii cu SM în funcţie de prezenţa DZ tip 2, M±m

Parametru	SM-DZ (n=109)	SM+DZ (n=92)	p
C-T, mmol/l	5,39±0,12	5,72±1,34	ns
LDL-C, mmol/l	3,28±0,87	3,48±1,17	ns
HDL-C, mmol/l	1,19±0,21	1,07±0,35	ns
TG, mmol/l	1,73±0,92	2,76±0,63	<0,05

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, dislipidemia la pacienții cu sindrom metabolic s-a manifestat mai frecvent prin reducerea semnificativă a nivelului de HDL-colesterolemie, apoproteinemie AI și raportului apoAI/apoB asociată de creșterea nivelurilor de trigliceridemie, LDL-colesterolemie, apoproteinemie B și raporturilor C-T/HDL-C, LDL-C/HDL-C, (C-T - HDL-C)/HDL-C.

În concluzie, am putea sublinia că evaluarea spectrului lipidic la pacienții cu SM evidențiază o DLP caracteristică ce se exprimă prin valori semnificativ avansate ale LDL-C, TG și apoB cu nivel veridic scăzut al HDL-C și apoAI, însoțite de valori semnificativ sporite ale CoAt, raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C cu valori veridic scăzute ale raportului apoAI/apoB la pacienții cu SM, ceea ce presupune un risc major pentru dezvoltarea patologiei aterosclerotice la pacienții respectivi urmată de consecințele ei. La pacienții obezi și diabetici cu SM se constată o valoare medie semnificativ mai sporită a TG și o frecvență mai înaltă de cazuri cu HTG față de cei nonobezi și nondiabetici.

7. Metabolismul purinic. Hiperuricemia ca marker al tulburărilor aterogene în sindromul metabolic

Câteva cercetări epidemiologice au depistat corelarea nivelului înalt al acidului uric (AU) în serul sangvin și riscul evoluției complicațiilor CV atât în populația generală, cât și la pacienții cu HTA (Framingham Heart Study, WORSITE Study, Piuma Study, Honolulu Heart Study, NHANES I, Epidemiologic Follow-up Study, ARIC). Unii autori propun de considerat AU în serul sangvin ca FR independent al BCV [53, 132, 134], alții vorbesc doar despre relația AU cu astfel de FR ca HTA, maladia renală, nivelul ridicat de lipoproteine, utilizarea diureticelor [118, 152, 156]. Mecanismele patofiziologice de influență a AU în BCV nu sunt confirmate suficient în cercetările clinice [137].

7.1. Acidul uric, o strânsă relaționare cu boala cardiovasculară și aterogeneza

AU este produsul final al oxidării din catabolismul purinic și concentrațiile crescute de AU sunt implicate în BCV. S-a demonstrat că clearence-ul AU urinar scade în proporția creșterii IR, conducând la creșterea concentrației serice de AU. Deci, HU poate fi un component al SM [165, 193, 219]. Au fost sugerate mecanisme variate prin care AU poate fi implicat în procesul aterosclerotic

și în complicațiile acestui fenomen. Cu toate că există mecanisme plauzibile care sugerează că AU este un potențial mediator direct al SM, BCV și DZ, relațiile dintre AU cu BCV și DZ sunt controversate și ar putea exista diferențe în funcție de gen și etnie în cadrul acestor relații [134, 245].

Datele experimentale și clinice indică o strânsă relaționare a metabolismelor lipidic și purinic la om. S-a creat o imagine, că HU constituie un element integrant al SM, deoarece la acești pacienți odată cu DLP frecvent se constată un nivel mai ridicat de AU în sânge [132, 137]. Din altă parte, la gută HU deseori e însoțită de modificările spectrului lipidic, care se manifestă prin cantitatea mai înaltă de C-T, TG, LDL-C și nivelul mai jos de HDL-C [53, 134]. Fundamentul biochimic al acestei relaționări constă în faptul, că sinteza nucleului purinic de novo se realizează datorită ribozo-5-fosfatului, format pe calea pentozofosfatin de oxidare a glucozei, iar această cale metabolică asigură producerea $NADFH_2$ pentru sinteza AGL [101, 137]. În gută odată cu evoluția hiperlipidemiei se modifică metabolismul apolipoproteinelor, în special, se observă creșterea cantității apoB și apoE în sânge. Particularitățile spectrului apolipoproteinelor se reflectă asupra valorilor AU în sânge, deoarece apoB și apoE sunt capabile să formeze legături cu cristalele sărurilor AU, sporind solubilitatea uraților.

7.2. Hiperuricemia și sindromul metabolic

Aprecierea multilaterală a fenomenului de hiperproducere a AU a permis de-l adăugat la stările patologice, care se includ în SM. Aceasta se datorează unei strânse relații patogenice dintre HI și HU (ACE Position Statement on the Insulinresistance Syndrome, 2003). În multiple cercetări epidemiologice și clinice a fost dovedită relația HU nu numai cu IR, dar și cu OA, DLP aterogenică, HTA [134, 156, 245]. Există doar câteva studii care demonstrează interdependența între nivelul AU seric și SM și practic lipsesc date prospective care ar folosi AU ca predictor pentru dezvoltarea SM [65, 246].

HU de multă vreme este propusă drept componentă independentă a SM, dar încă nu a fost inclusă în criteriile diagnostice propuse de NCEP/ATR III [219]. Într-un studiu s-a demonstrat că la bărbații cu HU, care nu prezentau SM la început, pe parcurs mai frecvent apăreau componentele SM decât la cei fără HU [193]. Din ei, 72,9% au avut 2 și mai multe componente, deci concentrația AU trebuie inclusă în definiția SM, fapt sugerat și de alte studii [65, 132, 165]. Unii cercetători au afirmat că AU poate fi unul din cei mai subestimați

FR pentru BCV și sunt necesare studii ulterioare [132, 134]. Ei au observat că prevalența SM este corelaționată cu nivelul AU în cadrul studiului adulților din NHANES III. Alții cercetători au raportat că concentrațiile AU influențeaza prevalența SM [53, 65]. Indivizii cu nivelul AU în quartila superioară au avut de 3,9 ori mai mare risc pentru SM comparativ cu cei la care concentrația a fost în quartila inferioară. Aceste studii cross-secționale a diferitor populații dovedesc existența conexiunii certe dintre AU și prevalența SM.

O HU – hiperuricemie este de obicei observată în asociere cu intoleranță la glucoză, DLP și HTA [134, 156]. Astfel, HU este deseori întâlnită în SM. Un studiu a demonstrat existența unor corelații între nivelul seric de AU și IR împreună cu răspunsul insulinei plasmatice la TOTG. Mai mult, rezistența la captarea glucozei insulin-mediate și răspunsul insulinei plasmatice sunt invers corelate cu excreția urinară a AU, fapt ce indică că legătura dintre metabolismul insulinei și HU este datorată de acțiunea renală asupra AU [245]. Adițional, indivizii cu HU asimptomatică au răspuns plasmatic al insulinei mai mare la glucoza orală, TG plasmatice mai mari, niveluri de HDL-C mai mici și HTA în comparație cu un grup de voluntari asemănători [165]. Guta, care este o artrită inflamatorie ce rezultă din HU cronică este de asemenea corelată cu componentele SM [193] și sunt studii care au raportat că guta este corelată cu SM așa cum este el definit de criteriile NCEP/ATP III. Legătura dintre gută și SM ridică întrebarea dacă HU în sine ar putea fi asociată cu SM. Deși sunt multe studii ce indică asocierea dintre IR și HU [219], sunt puține studii ce au investigat direct legătura dintre HU și SM așa cum este el definit de criteriile NCEP/ATP III.

Așadar, putem afirma că actualmente s-a format o concepție științifică argumentată, conform căreia HU, fiind o componentă a SM, de la o vârstă mai precoce chiar evoluează ca FR atero- și diabetogen și precedează complicațiile CV ale IR. În scopul depistării corelărilor nivelului AU cu indicii spectrului lipidic la fel și cu evoluția altor dereglări metabolice pentru aprecierea semnificației HU în calitate de marker al tulburărilor aterogene și diabetogene este actual de cercetat prezența HU la pacienții cu SM, de depistat gradul asocierii HU cu alți FR aterogenici și modificări dismetabolice, de apreciat valoarea diagnostică de cercetare a AU ca marker al riscului aterogen în cercetările de screening pentru formarea grupelor de pacienți cu risc înalt și în acest caz eficacitatea intervențiilor profilactice poate să devină semnificativă în conformitate cu răspândirea înaltă a HU. De menționat, că astfel de studii despre

cercetarea metabolismului purinic la pacienții cu SM în Republica Moldova nu sunt. Este cert, că studii ulterioare în domeniul dat sunt necesare pentru a înțelege mai profund rolul hiperuricemiei ca marker al tulburărilor aterogene în SM.

7.3. Evaluarea acidului uric și hiperuricemia la pacienții cu sindrom metabolic

Conform cercetărilor epidemiologice efectuate a fost demonstrată o legătură evidentă între IR și hiperuricemie (HU) la pacienții cu SM. Acidul uric (AU) a fost apreciat la toți pacienții cu SM și fără SM. Determinarea AU la pacienții evaluați a demonstrat o tendință de majorare a acestuia la pacienții cu SM față de cei fără SM (365,3±11,3 vs 315,4±11,7 μmol/l; p>0,05). HU a fost definită ca concentrația serică a AU >416.4, μmol/l la bărbați și >356,9 μmol/l la femei. Printre pacienții lotului studiat HU a fost constatată la 145 (49,3%) indivizi, dintre care la 116 (57,7%) pacienți cu SM și la 29 (3,1%) pacienți fără SM, fapt ce mărturisește despre o prevalență semnificativă a HU (p<0,001) la pacienții cu SM (figura 7.1).

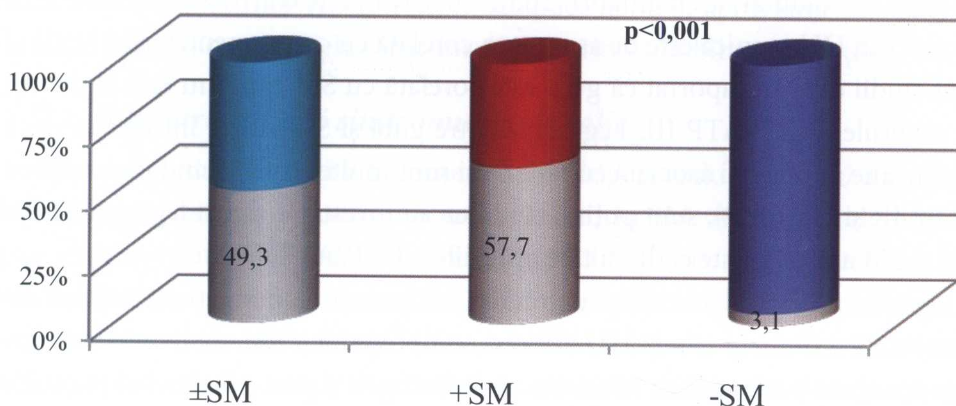


Figura 7.1. Hiperuricemia la pacienții lotului cercetat și în funcție de prezența SM

Prin urmare, la o mare parte de pacienți cu SM (42,3%) cât și la majoritatea pacienților fără SM indicii AU se aflau în limita valorilor fiziologice, de aceea ulterior a fost posibilă analiza manifestării HU mai detaliat doar în lotul pacienților cu SM față de cei cu normouricemie. Astfel, pe măsura creșterii surplusului de MC, adică a IMC, numărul de pacienți cu SM și HU creștea și valorile medii ale AU aveau tendința spre creștere (figura 7.2) – de la

327,6±11,9 µmol/l în lotul de normoponderali – la 347,1±19,8 µmol/l (supraponderalii), 378,3±20,7 µmol/l (obezitate gr. I), 402,5±21,8 µmol/l (obezitate gr. II) și 421,8±23,1 µmol/l (obezitate gr. III).

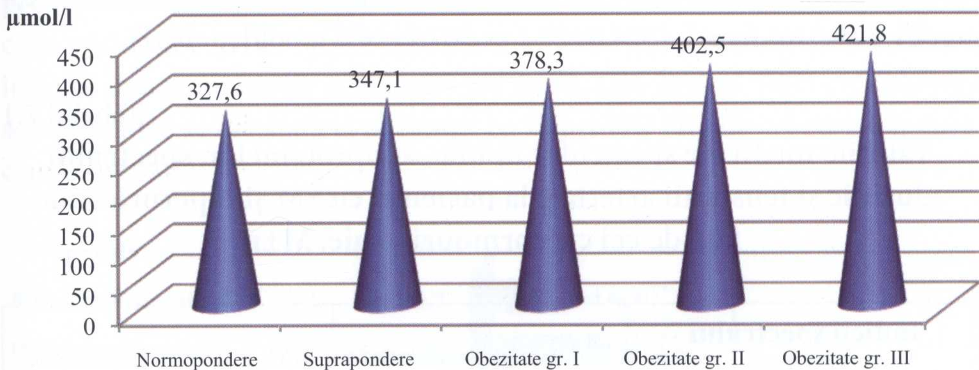


Figura 7.2. Valorile medii ale AU cu tendința spre creștere în grupurile de pacienți cu SM și diferită masă corporală

Figura 7.3 reflectă relația dintre surplusul de MC la pacienții cu SM și numărul pacienților cu hiperuricemie (de la 4,4% în lotul pacienților supraponderali la 20% – cu obezitate gr. I–II și 24% – cu obezitate gr. III), la fel și cu IR (de la 9,1% în lot de supraponderali la 18% (obezitate gr. I), 22% (obezitate gr. II) și 26% (obezitate gr. III)). Totodată, în lotul normoponderalilor nu au fost persoane cu hiperuricemie și hiperglicemie, ele au apărut la supraponderali, iar în grupa cu obezitate gr. I și gr. II aveau aproximativ același număr de pacienți cu HU cu creșterea acestui indice în grupa pacienților cu obezitate gr. III.

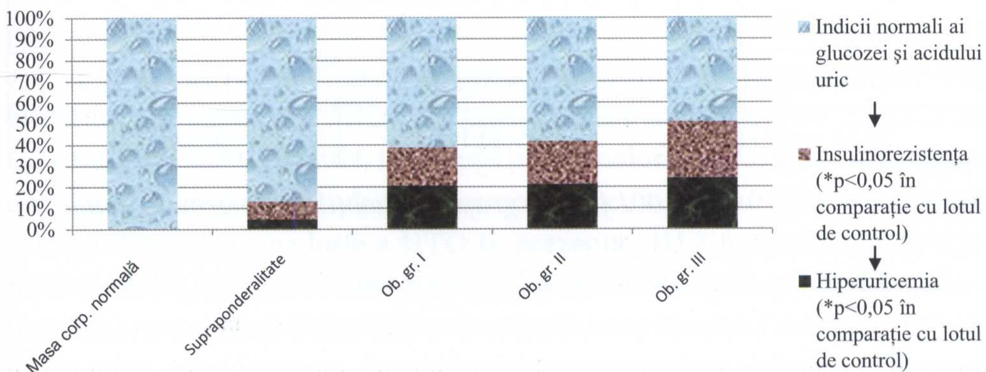


Figura 7.3. Numărul relativ de persoane cu HU și IR în grupurile de pacienți cu SM și diferită masă corporală

La fel și indicii IR erau moderat ridicați la pacienții supraponderali, apoi acest indice creștea odată cu gradele obezității (I-III). La pacienții cu SM și OA (determinată prin CA și CA/CC) s-au constatat deosebiri semnificative ale valorilor uricemiei față de cei fără SM (bărbați – 425,1±25,6 vs 344,1±20,4 μmol/l; p<0,01 și femei – 374,0±20,2 vs 307,2±16,5 μmol/l; p<0,01).

Tabelul 7.1

Valorile medii ale spectrului lipidic, apoproteinelor, spectrului glucidic și tensiunii arteriale la pacienții cu SM și hiperuricemie față de cei cu normouricemie, M±m

Indicii spectrului lipidic	SM + hiperuricemie	SM + normouricemie
C-T, mmol/l	5,63±0,11***	4,78±0,10
TG, mmol/l	1,59±0,005*	1,21±0,04
HDL-C, mmol/l	0,85±0,02*	0,96±0,03
LDL-C, mmol/l	3,91±0,09*	3,02±0,08
CoAt, un. conv.	4,94±0,17***	3,14±0,15
ApoAI, mg/l	1272,2 ± 55,7	1281,4 ± 67,2
ApoB, mg/l	881,4 ± 35,9*	862,7 ± 36,2
GB, mmol/l	6,6±0,6*	5,7±0,3
IB, μUI/ml	11,2±1,3	10,3±1,4
TAS, mm Hg	159,3±1,8*	151,2±1,7
TAD, mm Hg	95,8±1,2*	92,9±1,3

*Notă: * – p<0,05; *** – p<0,001 față de grupul pacienților cu normouricemie.*

La pacienții cu HU valorile medii ale celor mai aterogenice fracții lipidice (C-T, TG, LDL-C) și CoAt semnificativ sunt mai înalte, decât în cazul normouricemiei, iar valorile antiaterogenicului HDL-C – corespunzător mai joase, totodată, nivelurile C-T și LDL-C la pacienții cu HU întrece valorile normative recomandate de NCEP (tabelul 7.1).

Prin urmare, atrage atenția faptul, că în grupul pacienților cu HU pe fundalul indicilor medii ridicați ai fracțiilor aterogenice concentrația medie a HDL-C nu atinge hotarul de jos al normei, această situație mărturisește despre slăbirea mecanismelor protectoare și un risc înalt de tulburări aterogenice la pacienții cu HU, ce se confirmă și prin creșterea semnificativă a CoAt în lotul dat. Apoi nivele mai înalte ale apoB, GB, TAS și TAD cu diferențe semnificative se constată la pacienții cu SM și HU față de cei cu normouricemie ($p<0,05$).

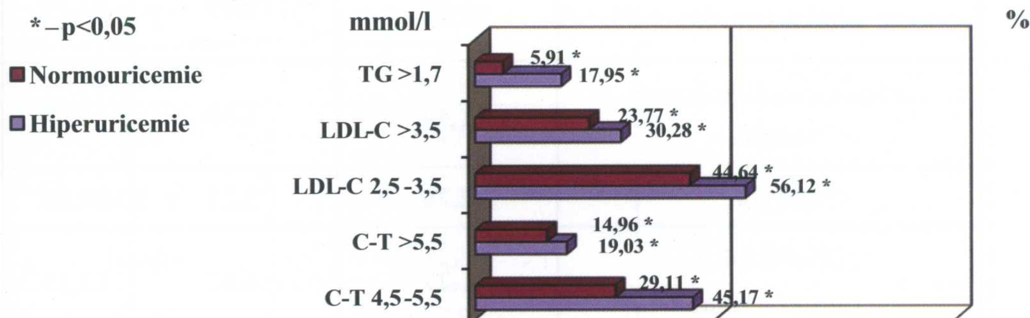


Figura 7.4. Prevalența tulburărilor spectrului lipidic în grupurile de pacienți cu SM în funcție de uricemie

Analiza prevalenței DLP în funcție de nivelul AU (figura 7.4) indică o predominare semnificativă a cotei pacienților cu DLP în grupul pacienților cu SM și HU față de cei cu normouricemie.

Analizând indicii riscului relativ de tulburări ale spectrului lipidic la pacienții cu SM și HU față de pacienții cu normouricemie (tabelul 7.2) s-a constatat că raportul prevalențelor (răspândirilor) și șanselor (probabilităților) de asociere a HU și HTG au alcătuit corespunzător 2,79 și 3,21 ($\chi2=19,69$; $p<0,001$). Astfel, în grupul persoanelor cu HU, HTG se întâlnea de 2,79 ori mai frecvent, decât la persoanele cu normouricemie, iar șansa (probabilitatea) de evoluție a HTG în prezența HU a fost aproape de 3,21 ori mai înaltă. Calculul acestor indici pentru frecvența depistării nivelurilor moderat înalte și înalte ale C-T și prevalenței tuturor celorlalte hiperlipidemii (moderat-înalte și înalte) la fel confirmă prezența corelării între HU și cantitatea ridicată a C-T, la fel și o mai înaltă frecvență de depistare a DLP la pacienții cu HU.

Tabelul 7.2

Indicii riscului relativ de tulburări ale spectrului lipidic la pacienții cu SM și hiperuricemie față de cei cu normouricemie.

Modificările lipidice, glucidice și hemodinamice	Raportul prevalențelor (RP)	Raportul șanselor (RȘ)	χ^2
Hiper-colesterolemie moderat-înaltă	1,58	2,09	17,79***
Hiper-colesterolemie înaltă	1,44	1,58	4,88*
HTG	2,79	3,21	19,69***
Hiper-LDL-C moderat-înaltă	1,27	1,87	13,15***
Hiper-LDL-C înaltă	1,24	1,42	4,43*
HGB	2,02	1,49	10,72***
HTA	1,59	1,32	4,45*

*Notă: * - p<0,05; *** - p<0,001.*

În grupul persoanelor cu HU, HGB se întâlnea de 2,02 ori mai frecvent, decât la persoanele cu normouricemie, iar probabilitatea de evoluție a HGB în prezența HU a fost aproape de 1,49 ori mai înaltă. Astfel, probabilitatea HGB ca predictor al riscului diabetogen în caz de HU e de 2,02 ori mai înaltă decât la cei cu normouricemie (RP=2,02; RȘ=1,49; când χ^2=10,72; p<0,001). În grupul persoanelor cu HU, HTA se întâlnea de 1,59 ori mai frecvent, decât la persoanele cu normouricemie, iar șansa de evoluție a HTA în prezența HU a fost aproape de 1,32 ori mai înaltă. Astfel, rezistența HTA în caz de HU se depistează de 1,59 ori mai frecvent (RP=1,59; RȘ=1,32; când χ^2=4,45; p<0,05).

Tabelul 7.3

Corelația dintre nivelul AU și cantitatea lipidelor, apoproteinelor și indicilor hemodinamici la pacienții cu SM în funcție de uricemie, ±r

Indicii	SM + hiperuricemie	SM + normouricemie
IMC	0,361*	0,052
CA	0,459**	0,097
C-T	0,292	0,039
LDL-C	0,312*	0,042
TG	0,471**	0,098
HDL-C	- 0,274	0,036
ApoAI	- 0,221	0,129
ApoB	0,352*	- 0,068
GB	0,332*	0,049
IB	0,281	0,031
TAS	0,364*	0,062
TAD	0,383*	0,074

*Notă: Valoarea statistică a corelării: * - p<0,05; ** - p<0,01.*

La pacienții cu SM se constată anumite corelări între nivelul AU și indicii obezității, spectrului lipidic, apoproteine, indicii metabolismului glucidic și indicii hemodinamici (tabelul 7.3). Astfel, în cazul determinării puterii și direcției de corelare între nivelul AU și indicii cercetați (figura 7.5), a fost constatat, că HU corelează veridic pozitiv mai bine cu CA (r=0,46; p<0,01) și cantitatea TG (r=0,47; p<0,01) și mai slab - cu IMC (r=0,36; p<0,05) și nivelurile LDL-C și apoB (r=0,31 și 0,35, corespunzător; p<0,05). Analiza corelărilor nivelului ridicat de AU în sânge cu alți FR a constatat, că HU a corelat semnificativ cu nivelul GB, valorile TAS și TAD (r=0,33, 0,36 și 0,38, corespunzător; p<0,05).

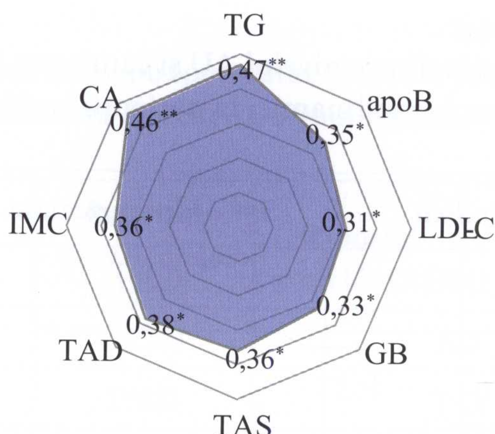


Figura 7.5. Coeficienții de corelare între nivelul AU în sânge și indicii obezității (IMC, CA), spectrului lipidic (TG, LDL-C și apoB), glucidic (GB) și hemodinamic (TAS, TAD).

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, hiperuricemia, fiind considerată un indice al tulburarilor metabolice, a fost notată la 57,8% din pacienții cu sindrom metabolic și a corelat semnificativ cu valoarea unor indici ai spectrului lipidic (trigliceridemia, LDL-colesterolemia, apoproteinemia B), glucidic (glucemia bazală), hemodinamici (tensiunea arterială sistolică și diastolică) și indicii obezității (indicele masei corporale și circumferința abdominală).

În concluzie, este actual de cercetat prezența hiperuricemiei la pacienții cu SM, cât și gradul asocierii ei cu alți FR aterogenici și modificări dismetabolice, dat fiind semnificația demonstrată deja a hiperuricemiei în calitate de marker al tulburărilor aterogene și diabetogene la pacienții respectivi. În studiul nostru, hiperuricemia la pacienții cu SM poate fi considerată un indice al tulburărilor metabolice grație incidenței înalte și corelării semnificative cu unii indici ai spectrului lipidic (TG, LDL-C), apoB, GB, hemodinamicii (TAS și TAD) și indicii obezității (IMC, CA și CA/CC).

8. Sistemul hemostazei, rolul în potențialul trombogen al sindromului metabolic

Starea protrombotică subînțelege dezechilibrul între coagulare și fibrinoliză, care favorizează depunerea fibrinei și formarea cheagurilor prin sensibilitatea sporită a trombocitelor la activare sau dezechilibrul în rolurile diferite

ale trombinei. Totuşi, starea protrombotică nu este neapărat un preludiu la o complicaţie trombotică. Starea protrombotică poate avea loc şi prin sporirea indicilor coagulării influenţată fiind de dereglările metabolice.

8.1. Sistemul protrombotic şi insulinorezistenţa

Creşterea nivelurilor plasmatice ale fibrinogenului (Fb) este asociată cu IR [239]. Fb se sintetizează în ficat. Datele studiilor asupra SM şi aterosclerozei arată clar că nivelurile plasmatice sporite ale Fb corelează cu IR [199, 211]. Fb este un reactant de faza acută care este un prezicător independent sigur de complicaţii CV trombotice [61]. Nivelurile crescute ale Fb sunt asociate şi cu alte proteine de faza acută, inclusiv PCR, şi acestea pot fi manifestarea răspunsului de faza acută care însoţeşte componentele inflamatoare ale CPI [201]. De aceea, protrombina şi starea proinflamatoare par legate. Citokina inflamatoare IL-6 stimulează producerea proteinelor de faza acută, inclusiv a PCR, a Fb şi a factorului von Willebrand (engl. vWF) [79, 154]. Nivelul sporit al Fb este un factor care contribuie la o HTA [146] sau la starea protrombotică prin efectul său asupra viscozităţii crescute a sângelui [239]. Un alt FR al CPI, factorul vWF, este crescut prin stimularea de IL-6, iar apoi sporeşte riscul prin rolul său în coagulare, fiind un cofactor pentru factorii VII şi VIII [61, 195].

8.2. Sistemul fibrinolitic şi sindromul metabolic

Etapa importantă în desfăşurare a fibrinolizei este conversia proenzimei plasminogen în enzima plasmină cu ajutorul activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) şi al activatorului urinar al plasminogenului (u-PA) [179]. t-PA, u-PA, factorul XII şi kalicreina sunt factorii fibrinolitici, iar PAI-1 şi antiplasmina sunt inhibitorii sistemului dat [138]. t-PA se eliberează în circulaţie din celule endoteliale vasculare care sunt stimulate de diferiţi factori ca acidul nicotinic, catecolaminele, precum şi exerciţiile fizice [30, 67, 79]. Nivelurile plasmatice ale t-PA se manifestă prin ritmul circadian distinct, fiind minime de dimineaţă. Pentru a fi eficientă, plasmina trebuie să fie legată cu fibrină, şi fibrina acţionează drept cofactor şi substrat. Când se formează un cheag de fibrină, t-PA şi plasminogenul se leagă cu el în mod consecvent, astfel asigurând situaţia în care plasmina regenerează rapid. Căile suplimentare de formare a plasminei implică doi proactivatori ai plasminogenului, unul din care se transformă în activatorul plasminogenului cu ajutorul factorului XII şi

al kalicreinei, iar celălalt (de tipul urokinazei; u-PA) se activează de plasmină, astfel producând mecanismul feed-back eficient.

Endoteliul vascular este sursa principală a t-PA în plasmă. Eliberarea t-PA este stimulată de o serie de mediatori, inclusiv trombina. Activatorul urinar al plasminogenului este activat de plasmină. Plasmina dezintegrează fibrina în produşii de dezintegrare a fibrinei (engl. FDPs – fibrin degradation products). PAI-1 inhibă t-PA, u-PA şi proteina C activată, astfel favorizând formarea trombinei, agregarea trombocitelor şi formarea fibrinei. α2-antiplasmina derivată din plasmă inhibă, de asemenea, proteina C activată şi în special inactivează plasmina eliberată din cheaguri de sânge. Pacienţii obezi sunt predispuşi la coagulare din cauza concentraţiilor plasmatice crescute ale Fb, ale factorilor VII şi VIII, ale vWF şi altor factori [11, 67, 79]. La fel este redusă concentraţia factorilor antitrombotici. PAI-1 prognozează recidivă de IMA, iar în plăci ateromatoase este concentraţia crescută a PAI-1 [61]. PAI-1 sporit corelează strâns cu IMC şi nivelurile IB în DZ tip 2 [138, 187], şi de asemenea, cu nivelurile TG la indivizi fără obezitate [211].

IR este asociată cu factorii protrombotici de risc: PAI-1, factorii VII, XII, subunitatea B a factorului XIII, şi Fb [79, 195, 239]. DZ tip 2 este asociat cu inhibarea semnificativă a fibrinolizei provocată de nivelurile sporite ale PAI-1, dar asocierea cu IR este cea mai puternică [138]. La indivizi sănătoşi nivelul plasmatic al PAI-1 corelează cu gradul de IR, cu IB, cu nivelurile TG şi ale HDL-C. Gena PAI-1 posedă un element care răspunde la acţiunea TG, ceea ce poate explica asocierea aceasta şi întruchipează legătura între DZ şi inhibarea fibrinolizei [179]. Caracterul familial al legăturii între IR şi tromboză este susţinut de combinaţia asemănătoare a riscului la rudele în prima linie cu IR, fără DZ, şi ale pacienţilor cu DZ tip 2 [187].

Aşadar, tulburările metabolice pot influenţa proprietăţile reologice prin intermediul unor efecte atât directe, cât şi indirecte. Efectele directe sunt mediate prin schimbări ale factorilor plasmatici, pe când efectele indirecte includ stresului oxidativ şi inflamaţia, posibil ca o consecinţă a IR. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a stabili dacă vâscozitatea sangvină poate fi ameliorată prin reducerea numărului de componente ale SM. Până în prezent, am întâlnit puţine studii de cercetare a indicilor sistemului hemostazei la pacienţii cu SM. Indicii hemostazei sunt puternic legaţi de gradul de severitate al SM şi parametrii hemoreologici ar putea fi adăugaţi la indicatorii

SM și țintiți pentru a reduce riscul BCV. Asemenea studii despre cercetarea sistemului hemoreologic la pacienții cu SM în Republica Moldova nu sunt. Este cert, că studii ulterioare în domeniul dat sunt necesare pentru a înțelege mai profund rolul indicilor hemostazei în potențialul trombogen din SM.

8.3. Particularitățile unor indici hemoreologici ai sistemului hemostazei la pacienții cu sindrom metabolic

Cercetarea indicilor hemoreologici ai sistemului hemostazei este unul din scopurile propuse ale studiului nostru (tabelul 8.1). Prin urmare, s-a observat că nivelul hemoglobinei a fost mai înalt la pacienții cu SM comparativ cu cei fără SM (149,3±1,8 vs 135,0±2,2 g/l; p<0,01) și respectiv nivelul eritrocitelor (4,6±0,04 vs 4,4±0,05 ×1012/l; p<0,05). De asemenea, s-au relevat valori mai avansate ale hematocritului la pacienții gr. I comparativ cu gr. II (49,2±0,6 vs 42,0±0,7 %; p<0,05). Nu s-au observat deosebiri semnificative ale indicelui protrombinic în cele două grupuri.

Tabelul 8.1

Valorile indicilor hemoreologici la pacienții lotului cercetat în funcție de prezența SM, M±m

Indicii, unități de măsură	+SM	-SM
Hemoglobina, g/l	149,3±1,8**	135,0±2,2
Eritrocitele, 10^{12}/l	4,6±0,04*	4,4±0,05
Hematocritul, %	49,2±0,6*	42,0±0,7
Indicele protrombinic, %	93,7±0,6	93,0±0,7
Fibrinogenul, g/l	4,48±0,28***	2,30±0,12
Activitatea factorului VII, %	240,8±25,5***	84,7±8,2
Activitatea fibrinolitică sangvină, min	358,8±17,7**	233±16,7

*Notă: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.*

Astfel, valorile indicelui protrombinic au constituit 93,7±0,6 vs 93,0±0,7 % (p>0,05). Estimarea valorilor hemoglobinei în lotul studiat a evidențiat

majorarea acestora în 31 cazuri (26,05%). În grupul cu SM valori majorate s-au constatat în 23 cazuri (36,5%), iar în grupul fără SM – în 8 cazuri (14,3%). Determinarea hematocritului în lotul studiat a relevat majorarea valorilor acestuia în 91 cazuri (76,5%), dintre care 53 cazuri (84,1%) au fost constatate în grupul cu SM și 30 cazuri (67,9%) – în grupul fără SM.

Apoi, în tabel sunt prezentate datele despre deosebirile semnificative în concentrațiile fibrinogenului (Fb) ($p<0,001$), activitatea factorului VII (AF-VII) al coagulării ($p<0,001$) și activitatea fibrinolitică sangvină (AFLS) ($p<0,01$) la 96 pacienți dintre care 68 pacienți sunt cu SM, iar 28 pacienți – fără SM.

În tabelul 8.2 sunt prezentați indicii sistemului hemostazei în grupuri de pacienți cu diferite asocieri ale componentelor SM printre persoanele hipertensive cu SM față de cei fără SM (HTA izolată): $+SM_1$ (HTA+OA+IR), $+SM_2$ (HTA+OA+DLP), $+SM_3$ (HTA+OA+IR+DLP).

Tabelul 8.2

Indicii sistemului hemostazei în grupurile de pacienți cu diferite asocieri de componente ale SM, M±m

Pacienții	Nr. pct.	Fibrinogenul, g/l	Activitatea factorului VII, %	Activitatea fibrinolitică sangvină, min.
–SM	28	2,30±0,12	84,7±8,2	233±16,7
$+SM_1$ (HTA, OA și IR)	24	5,39±1,0***	265,5±35,7***	368,8±20,8***
$+SM_2$ (HTA, OA și HLP)	21	2,86±0,09**	129,3±6,8**	273±6,86**
$+SM_3$ (HTA, OA, IR și HLP)	23	5,73±0,39****	329,1±37,6****	443±26,6****

Notă: ** *p<0,01;* *** *– p<0,001;* **** *– p<0,0001 în comparație cu lotul de pacienți fără SM.*

Prin urmare, nivelul Fb s-a dovedit a fi semnificativ mai înalt în cazul asocierii +SM2 (HTA cu OA cu DLP) ($p<0,01$), iar în cazul asocierilor

+SM1 (HTA cu OA şi IR) şi +SM3 (HTA cu OA, IR şi DLP) nivelul Fb s-a dovedit a fi şi mai înalt (p<0,001 şi p<0,001, respectiv) faţă de grupul fără SM. Totodată, conform indicilor prezentaţi în tabel, la pacienţii cu SM care au şi IR asociată cu alte componente ale SM, concentraţia Fb s-a dovedit a fi aproximativ de 2 ori mai mare spre deosebire de cei fără SM.

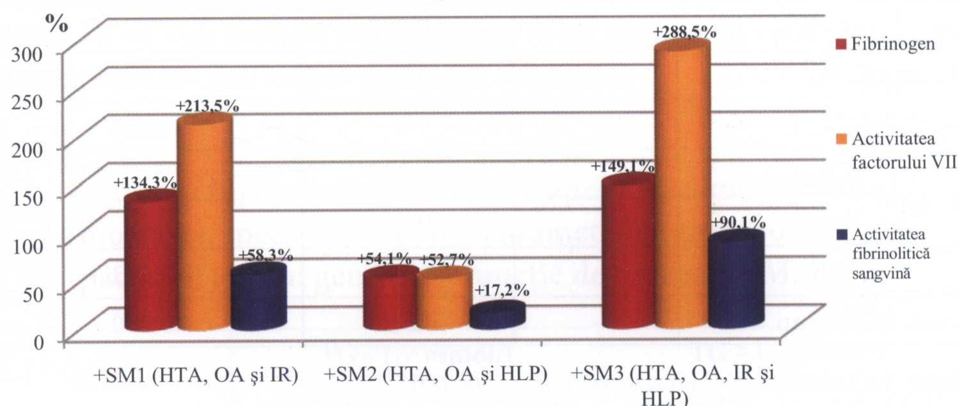


Figura 8.1. Creşterea procentuală medie a parametrilor sistemului hemostazei în grupurile de pacienţi cu diferite asocieri de componente ale SM faţă de cei fără SM

Analiza AF-VII şi a AFLS a demonstrat practic aceeaşi tendinţă de modificări ale indicilor numiţi (figura 8.1). Astfel, în cazul asocierilor +SM1 (HTA cu OA şi IR), +SM2 (HTA cu OA şi DLP) şi +SM3 (HTA cu OA, IR şi DLP) AF-VII s-a dovedit a fi semnificativ mai înaltă (p<0,001, p<0,01 şi p<0,0001, respectiv), iar AFLS – veridic mai scăzută (p<0,001, p<0,01 şi p<0,0001, respectiv) faţă de pacienţii fără SM. Totodată, în cazul asocierilor +SM1 (HTA cu OA şi IR) şi +SM3 (HTA cu OA, IR şi DLP) AF-VII s-a dovedit a fi ~ de 3 ori mai înaltă, decât la pacienţii fără SM (p<0,01, în ambele). AFLS în cazul asocierii a trei componente ale SM şi anume a HTA cu OA şi DLP s-a dovedit a fi veridic mai joasă decât la pacienţii fără SM (p<0,01). În cazul combinării IR cu două sau trei componente ale SM (+SM1 şi +SM3) AFLS era aproape de 1,5-2 ori mai joasă (p<0,01 şi p<0,0001, respectiv)). Totodată, în grupul +SM3 (HTA cu OA, IR şi DLP) acest indice era cel mai jos printre pacienţii analizaţi (p<0,0001) faţă de cei fără SM.

Tabelul 8.3

Corelațiile dintre indicii sistemului hemostazei și unii indici ai metabolismului glucidic și lipidic la pacienții cu SM, ±r

Indicii	Fibrinogen	Activitatea factorului VII	Activitatea fibrinolitică sangvină
C-T	-	+0,299	-
TG	-	+0,243	+0,321*
HDL-C	-	-	-0,238
LDL-C	-	+0,239	-
ApoB	-	+0,289	-
IB	-	+0,397*	+0,342*
ind. F.Caro, un. conv.	-	-0,348*	-0,260

Notă: Valoarea statistică a corelării: * *– p<0,05.*

Analiza corelațională a datelor cercetării în continuare (tabelul 8.3) a demonstrat că la pacienții cu SM se observă o corelare slabă între AF-VII a coagulării sangvine și indicii profilului lipidic: nivelul de TG (r=0,243, p>0,05), concentrația C-T (r=0,299, p>0,05) și LDL-C (r=0,239; p>0,05), la fel și concentrația apoB (r=0,289; p>0,05), ce intră în componența LDL. În afară de acest fapt, AF-VII corelează cu concentrația IB (r=0,397, p<0,05) și se află în relație inversă de indicele IR F. Caro (GB/IB) (r=-0,348, p<0,05). Timpul de lizis al cheagului, ca mărime opusă AFLS, se află în relație inversă față de nivelul HDL-C (r=-0,238; p>0,05) și raportul GB/IB (r=-0,260; p>0,05) și veridic corelează cu concentrația IB (r=0,342; p<0,05) și TG (r=0,321; p<0,05). În studiul dat nu s-a depistat o corelare a concentrației Fb cu nivelul GB, IB și componentele spectrului lipidic. Dependență corelațională nu s-a depistat și între indicii TA și indicii hemostazei, de aceea se poate de presupus, că tulburările în sistemul hemostazei în caz de SM pot fi cauzate de HTG și HI/IR.

Astfel, cu scop de cercetare mai detaliată a acestei presupuneri, au fost selectate 4 grupe de pacienți: cu normotrigliceridemie – fără SM/normoinsulinemie (gr. 1); normotrigliceridemie - cu SM/HI (gr. 2), HTG – fără SM/normoinsulinemie (gr. 3) și HTG – cu SM/HI (gr. 4). În tabelul 8.4 e prezentată caracteristica pacienților acestor grupe. Practic toți ei sufereau de obezitate

preponderent cu depozitare adipoasă în regiunea abdominală. Din tabel se observă că grupele selectate după criteriul de nivel normal şi ridicat al TG în sânge cu prezenţa sau absenţa SM, nu s-au deosebit după cantitatea medie a GB, aşa că raportul normal sau scăzut al indicelui F. Caro (GB/IB) se determină prin concentraţia IB. În caz de nivel normal al TG (gr. 1 şi 2), indiferent de prezenţa sau absenţa SM, deosebiri esenţiale în concentraţiile C-T, LDL-C şi HDL-C nu s-au depistat, în acelaşi timp la pacienţi cu SM nivelul de apoB a fost semnificativ mai înalt în gr. 2 vs gr. 1 ($p<0,05$).

Tabelul 8.4

Influenţa hipertrigliceridemiei asupra indicilor sistemului hemostazei, spectrului lipidic, parametrilor antropometrici la pacienţii lotului general în funcţie de prezenţa SM, M±m

Indicii	**TG <1,7 mmol/l**		**TG ≥1,7 mmol/l**	
	-SM (gr. 1)	**+SM (gr. 2)**	**-SM (gr. 3)**	**+SM (gr. 4)**
Fibrinogen, g/l	2,71±0,11	4,46±0,32*	2,94±0,12	4,62±0,19*,**
AF-VII, %	115±10	189±23*	119±10	149±18*
AFLS, min.	255±8	259±19	260±11	292±12*,**
C-T, mmol/l	5,08±0,7	5,66±0,8	5,89±0,9*	6,8±1,0*,**
TG, mmol/l	1,02±0,1	1,10±0,2	2,88±0,3*	3,02±0,4*
LDL-C, mmol/l	3,40±0,4	3,84±0,5	3,63±0,4	4,12±0,6*
HDL-C, mmol/l	1,27±0,2	1,21±0,2	0,99±0,1*	0,83±0,1*
ApoAI, mg/l	1372,5 ± 64,2	1339,2 ± 52,6	1331,5 ± 66,3	1300,4 ± 51,7
ApoB, mg/l	697,2 ± 33,7	861,4 ± 34,6*	739,3 ± 32,8	891,5 ± 34,7*,**
Insulina, μU/ml	5,88±0,7	24,7±5,3*	8,53±1,4	26,8±4,8*,**
Glucemia, mmol/l	5,01±0,7	5,14±0,7	5,31±0,8	5,37±0,8
ind. F.Caro, un.c.	0,89±0,03	0,22±0,007*	0,64±0,02	0,21±0,006*,**
IMC, kg/m^2	28,2±0,7	28,7±0,04	28,8±0,7	33,6±0,9*,**
CA/CC, unităţi	0,91±0,01	0,92±0,02	0,94±0,01	0,96±0,02*
TAS, mmHg	156±3	165±10	159±5	168±5*,**
TAD, mmHg	91±2	94±3	93±2	98±3

Notă: * *- p<0,05 în comparaţie cu gr. 1;* ** *- p<0,05 în comparaţie cu gr. 3.*

În caz de HTG concentrația atât a C-T cât și a LDL-C a fost esențial mai înaltă numai la pacienții cu SM din gr. 4 în comparație cu gr. 1. Nivelul HDL-C a fost la fel de scăzut la pacienții gr. 3 și 4 indiferent de prezența SM față de pacienții gr. 1 și 2, care au concentrații normale ale TG. Cantitatea de apoAI a fost relativ la fel în toate 4 grupe și n-a depins nici de nivelul TG, nici de concentrația IB și prezența SM. În gr. 1 cu concentrație normală a TG și IB în absența SM concentrația Fb, AF-VII și AFLS au fost în limitele normei. În gr. 2 cu cantitatea înaltă de IB și prezența SM și normotrigliceridemie a avut loc o creștere pronunțată a AF-VII comparativ cu gr. 1. HTG nu a fost dependentă de modificările vizibile ale AF-VII (gr. 3). AFLS s-a dovedit a fi semnificativ mai scăzută numai în asocierea HTG cu HI și SM (gr. 4). Deosebiri veridice ale fibrinogenemiei în grupurile cercetate nu au fost depistate.

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, la pacienții cu SM are loc activarea potențialului trombogen manifestată prin hipercoagulare (creșterea concentratiei de fibrinogen și activitatii factorului VII) și reducerea activității fibrinolitice. Dacă hipofibrinoliza este în relație directă cu HTG și HI/IR, atunci activitatea factorului VII a coagulării sangvine este în relație directă cu HI/IR dar nu depinde de nivelul TG, în timp ce concentrația fibrinogenului în serul sangvin nu este influențată de aceste componente ale SM. La pacienții cu SM se observă o corelare veridică directă între activitatea factorului VII al coagulării sangvine cu insulinemia bazală și inversă cu indicele F. Caro și o corelare slab pozitivă cu indicii profilului lipidic: C-T, TG, LDL-C și apoB. Timpul de lizis al cheagului, ca valoare opusă activității fibrinolitice, se află în relație slab negativă față de HDL-C și raportul indicele F. Caro și puțin corelează direct cu insulinemia bazală și TG.

În concluzie, rezultatele acestui aspect de cercetare ne-au permis să apreciem relația dintre HTG și HI/IR sau asocierea lor, dintr-o parte, și indicii coagulării și fibrinolizei, din altă parte – la pacienții cu SM cât și corelări ale acestor indici cu unele componente ale SM – fapt ce ne permite să concluzionăm că tulburările în sistemul hemostazei în caz de SM pot fi cauzate de HTG și HI/IR. Astfel, în sindromul metabolic are loc activarea potențialului trombogen manifestată prin hipercoagulare (creșterea concentrației de fibrinogen și activității factorului VII) și reducerea activității fibrinolitice. În plus, hipofibrinoliza este în relație directă cu hipertrigliceridemia și indicii insuli-

norezistenței, iar activitatea factorului VII al coagulării sangvine – numai cu indicii insulinorezistenței și nu depinde de nivelul trigliceridemiei; în timp ce fibrinogenemia nu este influențată de aceste componente ale sindromului metabolic.

9. Statutul imun, rolul în potențialul proinflamator al sindromului metabolic

Starea sistemului imun la pacienții cu SM – o problemă foarte puțin studiată până în prezent în întreaga lume. Există unele publicații solitare cu informație diversă, atât echivalentă cât și contradictorie și nu există astfel de cercetări până acum în Republica Moldova.

9.1. Sistemul imun, imunodeficiența și metabolismul în sindromul metabolic

Tulburările îndeungate ale echilibrului hormonal modifică posibilitățile funcționale ale statutului imun [76, 112, 238], dar e cunoscut faptul că SM este însoțit de creșterea în sânge a nivelului de cortizol, noradrenalină, insulină, micșorarea cantității hormonului somatotrop, dezechilibrului hormonilor sexuali [66, 93, 237]. De ceva timp a fost depistată relația dintre OA cu tulburări lipidice de semnificație aterogenică și activarea sistemului imun [145, 203]. Cu toate acestea, e cunoscut faptul că ȚA îndeplinește funcții auto-, para- și endocrine și secretă o cantitate mare de substanțe, inclusiv diferite citokine, ce generează multiple efecte biologice [41]. Factorii TMF-α, privit de unii cercetători ca mediator a IR în obezitate, cât și interleukinele Il-1 și Il-6, secretate de către adipocite pot influența semnificativ asupra reacțiilor autoimune ale organismului [145]. Unii cercetători au depistat la pacienții cu SM o stimulare a imunității umorale [66, 112, 238], alții – o depresie a imunității T-celulare [93, 145, 265]. Cel puțin 2-3 din componentele cunoscute ale SM, dereglările metabolismelor glucidic și lipidic, obezitatea se consideră ca factori care înrăutățesc imunoreactivitatea individuumului, deoarece e cunoscută frecvența înaltă a maladiilor infecțioase și tendința spre cronizarea lor la pacienții cu DZ [260] și obezitate [41, 189], fapte ce servesc ca dovadă și explicație pentru evoluția imunodeficienței la pacienții respectivi.

9.2. *Imunitatea umorală și celulară în corelare cu insulinorezistența și dislipidemia din sindromul metabolic*

Deoarece SM se caracterizează în principal prin tulburarea metabolismelor glucidic (până la DZ tip 2) și lipidic (până la manifestări a aterosclerozei), pare să prezinte interes analiza corelativă a indicilor statutului imun la această categorie de pacienți cu indicii spectrelor glucidic și lipidic. Așadar, la pacienți cu DZ s-a determinat creșterea nivelului de imunoglobuline (Ig) și complexelor imune circulante (CIC) cu concomitentă scădere a activității proliferative a limfocitelor ca răspuns la mitogen în diferite tipuri de DZ. La ambele tipuri de DZ sunt dereglate funcțiile neutrofilelor și T-celulelor, gradul de exprimare a cărora crește în caz de decompensare a metabolismului glucidic, atunci când scăderea glicemiei restabilește funcția celulelor imunocompetente. Astfel, la pacienți cu DZ tip 2 se tulbură capacitatea T-limfocitelor, se deprimă blastotransformarea lor sub influența fitohemaglutininei, se reduce eliberarea factorului ce suprimă migrarea macrofagelor, iar la pacienții ambelor tipuri de DZ slăbește hemotaxisul neutrofilelor, funcțiile lor adezive în caz de cetoacidoză - suferă fagocitoză [145, 260].

În inițierea și progresul afecțiunii aterosclerotice posibil participă ambele mecanisme (umoral și celular) ale sistemului imun [11, 125, 203]. Cu activarea sistemului imun corelează la fel și apariția microangiopatiilor în DZ [260]. De către mulți cercetători e demonstrat că FR pentru ateroscleroză servesc componentele SM ce includ în sine prezența LDL-C, nivele înalte de TG și nivele joase de HDL-C, OA care se asociază cu IR și HTA [115, 237, 238]. La pacienții cu CPI, obezitate și dislipidemie au fost depistate nivele înalte de T-limfocite citotoxice (CD8+) și T-celule activate, veridic deosebindu-se de indicii corespunzători în grupul pacienților cu CPI și obezitate [189, 203]. Concentrația CIC era cea mai înaltă la pacienții cu CPI, obezitate și dislipidemie, fapt ce poate contribui la afecțiunea microvasculară [125, 209, 238]. Au fost depistate corelări statistic semnificative între markerul CD95+ și IMC, indicii metabolismului lipidic de semnificație aterogenică, presupunându-se, că activarea imună anomalică poate participa în patogeneza afecțiunilor ischemice a diferitor organe sau în procesele autoimune condiționate de limfocitele citotoxice [145, 203].

9.3. Imunitatea și obezitatea în sindromul metabolic

Obezitatea este acompaniată de inflamație cronică de grad mic a ȚA, care promovează apariția IR și DZ tip 2 [119, 125, 145]. Aceste descoperiri generează întrebarea cum inflamația ȚA scapă de sub controlul celulelor și moleculelor responsabile, în mod normal, de apărare în cadrul unui răspuns imun. Celulele T CD4+ Foxp3+ reglatoare (Treg) cu un fenotip unic au fost depistate într-o cantitate crescută în grăsimea abdominală a șoarecilor normali, dar numărul lor a fost specific redus în acest loc la modelele cu IR de obezitate [93, 265]. Inflamația este văzută ca un proces-cheie ce stă la baza maladiilor metabolice la indivizii obezi. În particular, țesutul adipos excesiv demonstrează trăsături caracteristice inflamației locale active. Sunt cunoscute puține lucruri despre secvența evenimentelor ce cuprind cascada inflamatorie sau mecanismul dezvoltării inflamației. S-a depistat că un număr mare de celule T CD8+ efectoare a infiltrat țesutul adipos epididimal la șoarecii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi, în timp ce celulele T CD4+ helper și cele reglatoare erau diminuate [93]. Infiltrația cu celule T CD8+ a precedat acumularea macrofagelor, iar depleția imunologică și genetică a celulelor T CD8+ a micșorat infiltrația macrofagelor și inflamația țesutului adipos, și a ameliorat IR sistemică [119, 189].

9.4. Sindromul metabolic sau imunometabolic?

În ultimii ani s-a schimbat semnificativ înțelesul riscului și patogenezei numeroaselor dereglări, inclusiv și ale SM. Similaritatea remarcabilă a FR pentru BCV, DZ tip 2, obezitate și DLP aterogenică a indus ulterior la căutarea tangențelor patofiziologiei lor [209]. Scopul acestor examinări a fost de a determina dacă statutul inflamator este un teren pentru SM la fel ca și în ateroscleroză. Un număr sporit de studii demonstrează o serie de corelări statistic semnificative între markerii inflamatori și bolile prezente în cadrul SM [11, 119, 125]. Acest fapt permite de a se baza rezonabil pe ipoteza că statutul inflamator cronic, moderat, stă la baza nu numai a BCV, dar de asemenea este terenul componentelor SM și complicațiilor ulterioare ale acestora. Atât asociațiile între mediatorii inflamatori precum PCR, fibrinogenul, glicoproteinele α-1, leptina, TNF-α, PAI-1, cât și variabilele SM, primordial obezitatea, sugerează că ateroscleroza și IR sunt rezultatele activării cronice a sistemului imun nespecific (înnăscut) [145, 157, 189]. Conform acestei ipoteze, stresul zilnic precum traumele, infecțiile și emoțiile va duce la tulburări primare ale sistemului

imun și neuroendocrin. Prin acest mod se va apropia dezvăluirea progresivă a tuturor tulburărilor metabolice din organism și a componentelor SM. În acest context, SM poate fi definit și ca o boală imunometabolică sau sindrom imunometabolic.

Așadar, rolul complex al răspunsului imun în SM nu este pe deplin înțeles și interpretarea valorii indicilor sistemului imun în acest context nu este clară. Deși în literatură sunt date contradictorii, majoritatea studiilor ce investighează toți parametrii statutului imun par să fie în legătură cu patologia din SM, în special cu componentele care corelează cu ateroscleroza. Până în prezent, modificări mai pronunțate ale statutului imun s-au constatat anume la pacienții cu ateroscleroză coronariană, OA și fenotip aterogen de lipoproteine comparativ cu pacienții cu CPI și fără obezitate și dislipidemie. De menționat, că practic nu sunt studii de cercetare complexă a indicilor statutului imun la pacienții cu SM. Este cert, că studii ulterioare în acest domeniu sunt necesare pentru a înțelege mai profund rolul imunității în SM.

9.5. *Evaluarea statutului imun și imunodeficiența la pacienții cu sindrom metabolic*

Statutul imun a fost cercetat la 79 pacienți (44 - cu SM și 35 - fără SM) prin studierea componenței populaționale și subpopulaționale a limfocitelor din sânge folosind metoda imunotipajului în testul imunofluorescenței indirecte cu utilizarea anticorpilor monoclonali către T-limfocite totale (generale) ($CD3^+$), T-helperi ($CD4^+$), T-supresoare ($CD8^+$), T-limfocite activate ($CD95^+$), killerii naturali (NK) ($CD16^+$) și B-limfocite ($CD19^+$) și determinarea imunoglobulinelor (Ig) de clasele G, A, M și CIC. A fost determinată starea de insuficiență sau stimulare imunologică, evidențiind 3 grade conform conținutului subpopulațiilor separate ale limfocitelor: gr. I de insuficiență imunologică (InIm)/stimulare imunologică (StIm) - coborârea / ridicarea lor cu 1-33%, gr. II de InIm/StIm - cu 34-66% și gr. III de InIm/StIm - cu 67-100%. Au fost utilizați și indicii: ILI - indicele leucointoxicațional, ILTC - indicele leuco-T-celular (leucocite/$CD3^+$), ILBC - indicele leuco-B-ceuluar (leucocite/$CD19^+$), ILNK - indicele leuco-NK-celular (leucocite/$CD16^+$), InImReg - indicele imunoreglator ($CD4^+$/$CD8^+$), cât și indicii IgG/B-limfocite, IgM/B-limfocite, IgA/B-limfocite, (IgG+IgA+IgM)/B-limfocite.

Tabelul 9.1

Indicii imunității celulare și umorale la pacienții cu SM, M±m

Indicii	+SM (n=44)	-SM (n=35)
Leucocite, × 10^9 cel/l	6,62±0,70	6,51±0,59
Limfocite, × 10^9 cel/l	2,16±0,29	2,11±0,16
$CD3^+$, × 10^9 cel/l	1,24±0,17*	1,58±0,15
$CD3^+$, %	57,2±2,62*	67,7±2,13
$CD4^+$, × 10^9 cel/l	0,86±0,13	0,93±0,33
$CD4^+$, %	42,0±3,96	49,3±2,8
$CD8^+$, × 10^9 cel/l	0,93±0,08*	0,55±0,13
$CD8^+$, %	46,7±3,95*	27,7±3,86
$CD19^+$, × 10^9 cel/l	0,49±0,08	0,44±0,05
$CD19^+$, %	19,0±3,15	16,7±2,86
$CD95^+$, × 10^9 cel/l	1,22±0,17*	0,66±0,09
$CD95^+$, %	56,9±2,59*	31,2±2,94
InImReg, $CD4^+$/ $CD8^+$ cel, unit. conv.	0,88±0,20*	1,98±0,68
CD 16^+, %	13,07±1,3	13,2±2,8
IgG, g/l	20,0±5,03*	11,27±0,67
IgA, g/l	3,29±0,5*	1,86±0,11
IgM, g/l	1,16±0,3	1,13±0,08
CIC, g/l	4,59±0,53*	1,57±0,34

*Notă: InImReg – indexul imunoreglator * – p<0,05 în comparație cu indicii din gr. -SM.*

Prin urmare, conform tabelului 9.1 la pacienții cu SM spre deosebire de pacienții fără SM s-a înregistrat o stimulare a imunității umorale: creșterea semnificativă (p<0,05) a cantității de IgG și IgA până la gradul III de StIm (20,0±5,03 vs 11,27±0,67 g/l și 3,29±0,5 vs 1,86±0,11 g/l), totodată la ei s-a depistat o scădere veridică (p<0.05) a cantității relative și absolute de T-limfocite totale (CD3+) (1,24±0,17 × 109 cel/l și 57,2±2,62%) față de pacienții fără SM, fapt ce se confirmă și prin ILTC. După cum urmează, la pacienții cu SM față de pacienții fără SM

se depistează cele mai înalte nivele de T-limfocite citotoxice (CD8+) (0,93±0,08 vs 0,55±0,13 × 109 cel/l; p<0.05 și 46,7±3,95 vs 27,7±3,86 %; p<0.05) și T-celule activate (CD95+) (1,22±0,17 vs 0,66±0,09 × 109 cel/l; p<0,05 și 56,9±2,59 vs 31,2±2,94 %; p<0.05). Cantitatea de T-helperi (CD4+) în grupul pacienților cu SM nu se deosebea de respectiva în grupul de pacienți fără SM (p>0.05). IImReg (CD4+/CD8+ cel) la pacienții cu SM e mai mic de 1 și semnificativ se deosebea de respectivul la pacienții fără SM, unde raportul dat alcătuia 1,98 (p<0.05). Acest fapt remarcă predominarea relativă a T-limfocitelor citotoxice (CD8+) printre pacienții cu SM. Pacienții cu SM se deosebeau la fel și prin concentrațiile înalte ale CIC (4,59±0,53 vs 1,57±0,34 g/l). Acest fapt reflectă o stare de autosensibilizare la pacienții cu SM și se poate de presupus că concentrațiile toxice de CIC contribuie la afectarea microvasculară la pacienții respectivi.

În tabelul 9.2 am analizat în funcție de prezența SM și indicii: ILI, ILTC, ILBC, ILNK, IImReg. ILBC la pacienții cu SM față de cei fără SM a indicat o oarecare scădere a cotei B-celulare în populația limfocitelor, iar „sarcina" funcțională asupra B-limfocitelor s-a dovedit a fi mai ridicată, totodată în lotul pacienților cu SM s-a determinat o disimunoglobulinemie semnificativă: indicii IgG/B-limfocite, IgA/B-limfocite și (IgG+IgA+IgM)/B-limfocite au fost veridic mai crescuți decât IgM/B-limfocite comparativ cu lotul de control. Cu cât sunt mai înalți indicii ILTC, ILBC, ILNK, cu atât este mai mare deficitul cantitativ al T-, B-, sau O (NK) – fracțiilor de limfocite.

Tabelul 9.2

Indicii imunodeficienței la pacienții cu SM, un. conv.

Indicii	+SM	-SM
ILI	1,37	1,67
ILTC	5,12	4,31
ILBC	15,8	14,7
ILNK	0,50	0,49
IgG / B-limf.	45,8*	25,1
IgA / B-limf.	7,55*	4,12
IgM / B-limf.	2,74	2,55
(IgG+IgA+IgM) / B-limf.	56,1*	31,7

*Notă: * – p<0,05 în comparație cu indicii din gr. -SM.*

Astfel, indicii IgG/B-limfocite, IgM/B-limfocite, IgA/B-limfocite, (IgG+IgA+IgM)/B-limfocite relevă o informație determinată despre „intensitatea lucrului" B-limfocitelor (figura 9.1). Selectând trei cei mai micșorați (–) sau mai măriți (+) indici imuni față de normă, am obținut formula de tulburări ale sistemului imun (FTSI) caracteristică pentru pacienții lotului studiat. Prin urmare, spre deosebire de pacienții fără SM, la care nu se înregistrează modificări veridice în statutul imun FTSI pentru pacienții cu SM se prezintă în felul următor – IgG3+, IgA3+, CD3+1-.

Tabelul 9.3

Coeficienții de corelare semnificativă a indicilor statutului imun cu alți indici de cercetare la pacienți cu SM

Indicii	Indicii contrapuși	r	p
1	2	3	4
CD3+	HU	–0,78	<0,01
	HL	–0,51	<0,05
CD4+	LDL-C	+0,59	<0,05
	CD95+	+0,84	<0,001
	CD8+	+0,72	<0,01
	HU	–0,72	<0,01
	HL	–0,53	<0,05
CD8+	HU	+0,77	<0,01
	HL	+0,52	<0,05
CD19+	HU	+0,69	<0,05
	HL	+0,47	<0,05
	IB	+0,55	<0,05
CD95+	IMC	+0,57	<0,05
	C-T	+0,78	<0,01

1	2	3	4
	LDL-C	+0,66	<0,05
	HDL-C	-0,57	<0,05
	TG	+0,71	<0,01
InImReg	HU	-0,67	<0,05
	HL	-0,43	<0,05
CD16+	HU	+0,67	<0,05
CIC	LDL-C	+0,63	<0,05
	CA	+0,59	<0,05
IgA	HU	+0,56	<0,05
	IB	+0,47	<0,05

La pacienții cu SM am mai depistat dependențe corelaționale între indicii imuni CD4+ și CD 95+ (r=+0,84; p<0,001), la fel și între CD4+ și CD8+ (r=+0,72; p<0,01) (tabelul 9.3). Apoi au fost constatate corelări veridice și între indicii sistemului imun și indicii obezității și metabolici. Așa, subpopulația T-limfocitelor totale CD3+ a corelat negativ cu HU (r=–0,78; p<0,01) și HL (r=–0,51; p<0,05), subpopulația T-helperilor CD4+ a corelat pozitiv cu LDL-C (r=+0,59; p<0,05), CD95+ (r=+0,84; p<0,001) și CD8+ (r=+0,72; p<0,01) și negativ cu HU (r=–0,72; p<0,01) și HL (r=–0,53; p<0,05), subpopulația T-limfocitelor supresoare CD8+ a corelat pozitiv cu HU (r=+0,77; p<0,001) și HL (r=+0,52; p<0,05), subpopulația B-limfocitelor CD19+ a corelat pozitiv cu HU (r=+0,69; p<0,05), HL (r=+0,47; p<0,05) și IB (r=+0,55; p<0,05), subpopulația T-limfocitelor activate CD95+ a corelat pozitiv cu IMC (r=+0,57; p<0,05), C-T (r=+0,78; p<0,01), LDL-C (r=+0,66; p<0,05), TG (r=+0,71; p<0,01) și negativ cu HDL-C (r=–0,57; p<0,05), InImReg a corelat negativ cu HU (r=–0,67; p<0,05) și HL (r=–0,43; p<0,05), killerii naturali (NK) (CD16+) au corelat pozitiv cu HU (r=+0,67; p<0,05), CIC au corelat pozitiv cu LDL-C (r=+0,63; p<0,05) și cu CA (r=+0,59; p<0,05), IgA a corelat cu HU (r=+0,56; p<0,05) și IB (r=+0,47; p<0,05).

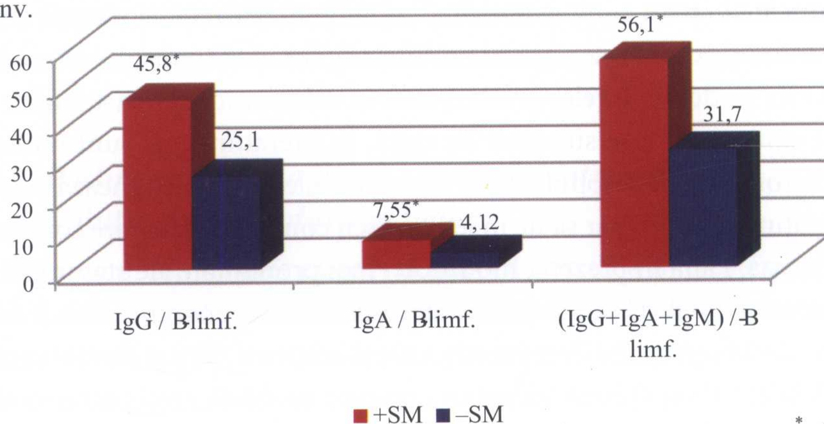


Figura 9.1. Particularităţile disimunoglobulinemiei la pacienţi cu SM faţă de cei fără SM

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, statutul imun la pacienţii cu SM se deosebeşte prin stimularea imunităţii umorale, disimunoglobulinemie cu nivelul înalt de IgG, IgA şi CIC şi creşterea semnificativă a raporturilor IgG/B-limfocite şi IgA/B-limfocite, concomitent cu disbalansul imunităţii celulare exprimată prin insuficienţa verigii T-celulare cu scăderea cantităţii T-limfocitelor totale (CD3+), ce, posibil, e cauzată de hiperinsulinemia cronică caracteristică acestor pacienţi, dislipidemie şi stimularea antigenică de către lipoproteidele modificate. La aceşti pacienţi sunt constatate creşterea veridică a nivelului de T-limfocite citotoxice (CD8+), confirmată prin scăderea <1,0 a InImReg (CD4+/CD8+ cel), şi creşterea semnificativă a T-limfocitelor activate (CD95+). Formula de tulburări ale sistemului imun caracteristică pentru pacienţii cu SM se prezintă ca – IgG3+, IgA3+, CD3+1-. La pacienţii cu SM s-au depistat dependenţe corelaţionale între indicii imuni CD4+ şi CD95+ ($p<0,001$), la fel şi între CD4+ şi CD8+ ($p<0,01$). E depistată legătura dintre activarea sistemului imun (CD95+) şi obezitate (IMC) dintr-o parte şi tulburările lipidice (↑C-T, ↑LDL-C, ↑TG şi ↓HDL-C) de semnificaţie aterogenică din altă parte. Apoi CIC şi subpopulaţia T-limfocitelor CD4+ a corelat pozitiv cu LDL-C ($p<0,05$), iar AU a corelat pozitiv cu limfocitele CD8+ ($p<0,01$), CD16+ ($p<0,05$) şi IgA ($p<0,05$) şi, invers, negativ – cu limfocitele CD3+ ($p<0,01$), CD4+ ($p<0,01$), CD19+ ($p<0,05$), InImReg ($p<0,05$).

În concluzie, acest compartiment al monografiei a avut ca scop să elucideze în măsura posibilităților actuale rolul complex al răspunsului imun în SM care nu este pe deplin înțeles și interpretarea valorii indicilor sistemului imun în acest context nu este suficient de clară. În literatură mai sunt multe date contradictorii la acest capitol, majoritatea studiilor ce investighează toți parametrii statutului imun par să fie în legătură cu componentele care corelează cu ateroscleroza. Până în prezent, modificări mai pronunțate ale statutului imun s-au constatat anume la pacienții cu ateroscleroză coronariană, OA și fenotip aterogen de lipoproteine comparativ cu pacienții cu CPI și fără obezitate și dislipidemie. De menționat, că practic nu sunt studii de cercetare complexă a indicilor statutului imun la pacienții cu SM. În studiul nostru, dereglările statutului imun la pacienții cu SM se manifestă prin stimularea verigii umorale a imunității (disimunoglobulinemie cu creșterea nivelului de IgA, IgG, CIC și indicilor IgG/B-limfocite și IgA/B-limfocite) asociată de disbalanța verigii T-celulare a imunității exprimată prin insuficiența T-limfocitelor totale (CD3+) și activarea T-limfocitelor citotoxice (CD8+) și activate (CD95+). Prezenta obezității, hiperleptinemiei, DLP, hiperuricemiei si insulinorezistenței este însoțită de imunodepresia metabolică manifestată prin disbalanța cantității subpopulațiilor de T-limfocite, creșterea cantității B-limfocitelor, nivelului de CIC și disimunoglobulinemie.

10. Rolul postmenopauzei la femei și sindromul metabolic

Conform datelor WHO, în lume sunt ~500 mln. femei mai în vârstă de 50 ani și mai mult de 1/3 din viață femeile o petrec în postmenopauză (PM). Menopauza duce la tulburarea echilibrului endocrin în organism și contribuie la evoluția maladiilor CV [8]. SM se întâlnește la 35-49% femei în PM (NHANES III) și frecvența acestui sindrom la ele crește continuu. Studiile extinse ale EUROASPIRES, bazate pe aceste definiții ale NCEP/ATP-III și IDF, au găsit că 56% și 72%, respectiv, din femeile în menopauză pot avea SM vs 40% și 59% – respectiv la bărbați [70]. Acest nivel înalt prevalent al SM la femei [230] în PM este confirmat prin numeroase observări ce indică că în timpul și după tranziția menopauzală sedentarismul crește, iar ponderea și obezitatea centrală sunt în creștere, stimulate fiind de nivelul scăzut de estrogeni, DLP cu HDL-C scăzut, LDL-C înalt, TAG și sensibilitatea la insulină scăzută, HTA,

supraactivitatea simpatică, statutul proinflamator și procoagulant accentuat, sunt descrise mult mai frecvent decât la femeile premenopauzale și bărbații de peste 50 ani [126, 159].

10.1. *Postmenopauza la femei - terenul pentru apariția și evoluția sindromului metabolic*

A fost recent demonstrat că prevalența SM este deja în creștere în timpul tranziției menopauzale și că la PM riscul SM crește considerabil în următorii 10-14 ani din momentul instalării menopauzei [136]. Mai mult decât atât, un studiu recent indică că adaosul ponderal la femeile în PM și alterările metabolice observate în SM sunt promotori puternici pentru riscul de cancer mamar, adițional și pentru riscul de DZ si BCV [206].

HI și IR în menopauză au fost demonstrate în mai multe studii [8, 99, 230]. Unul din ele comparând 18 femei premenopauzale cu 10 în PM, sănătoase, nonobeze a evaluat că nivelele insulinei bazale și de GB n-au fost diferite între grupuri, dar indicele de sensibilitate insulinică calculat în timpul testului intravenos de toleranță la insulină și de asemenea folosind testul intravenos de toleranță la glucoză frecvent etalonat (FSIGT) conform modelului minim al lui Bergman a fost semnificativ redus la femeile în PM [129]. Când s-au comparat 3 grupe de femei sănătoase în premenopauză, menopauză precoce și PM, Carnevale Schianca et al. [57] au observat diferențe deja la femeile în menopauza precoce și după o sporire semnificativă a raportului CA/CC, în IB și în $HOMA_{IR}$.

MC crescută și IR este de asemenea o problemă majoră în PM [8, 99]. În studiul longitudinal, comunitar Women's Health Across the Nation (SWAN), Sowers et al. [242] au cercetat 543 femei în pre- și perimenopauză timp de 6 ani și au înregistrat o creștere cumulativă absolută a MC (+3,4 kg) și a CA (+5,7 cm). Alte studii au notat că nivelul mai înalt al grăsimii abdominale a fost strâns corelat nu numai cu IR, dar de asemenea și cu sporirea nivelului TG circulante, AGL, oxidării lipidelor și metabolizării glucozei hepatice, indicând că OA este un marker puternic al IR la femei în PM [166]. La 75 femei obeze (IMC=32,8±4,5 kg/m^2) în PM, Karelis et al. au demonstrat că descreșterea sensibilității insulinice este asociată cu creșterea graduală a numărului de caractere ale SM. În plus, când s-a apreciat obezitatea viscerală și nivelul TG plasmatice diferența în sensibilitatea insulinică dintre grupele cu 0, 1, 2 sau

3 caracteristici ale SM au fost anulate, indicând că TG și OV sunt mediatorii potențiali ai relației existente între IR și SM [142].

OA și IR la femei în PM sunt FR pentru DZ și BCV. Într-un studiu extins cross-secțional pe un număr de 3500 de femei în PM din cadrul trialurilor clinice Women's Health Initiative (WHI) și Studiul Observațional, s-au apreciat nivelurile IB. HI a fost depistată în 75% din această populație [8]. Nivelurile înalte ale IB au corelat atât pozitiv cu creșterea vârstei, ponderii, raportului CA/CC și IMC, cât și negativ cu nivelurile mai înalte de activitate recreațională și plimbări habituale. HI a fost semnificativ asociată cu FR stabiliți pentru DZ tip 2 [230]. Într-un studiu extins, Manco et al. a observat niveluri mai joase ale sensibilității la insulină și nivele mai înalte de IB la femeile în PM ce au corelat cu sporirea vârstei, masei grăsimii și nivelurile TG (FR determinanți pentrut BCV) [169]. Tanko și Christiansen au apreciat la femeile în PM cu OA sporită nu numai o creștere importantă a IR, dar și o sporire importantă a scorului sever pentru calcificarea aortică - un FR pentru evenimentele coronare și CV [249].

Adipocitokinele (leptina, adiponectina și rezistina) sunt proteine sintetizate de adipocite cu distribuție largă a receptorilor, inclusiv în creier, endoteliu și pereții vasculari [6, 129]. Leptina (în plus la scăderea apetitului) posedă un rol inflamator proaterogenic și poate facilita rupturile de plăci. Rezistina sporește IR și este un proinflamator, iar adiponectina, invers, pare să crească sensibilitatea insulinică și are un profil antiinflamator. Sowers et al., analizând femei obeze și nonobeze în pre-, peri- și PM a găsit că aceste stadii și schimbările de bază ale hormonului foliculostimulant (FSH) au fost asociate cu schimbări majore în nivelurile adipocitokinelor [166]: nivelurile leptinei au fost mai înalte la femeile obeze vs nonobeze, dar în creșterea de la pre- către PM în asociere cu creșterea nivelului FSH numai la femei nonobeze. Aceste observări inițiale referitor la adipocitokine sugerează relația complexă dintre IR, DLP, OA și produsele de stres inflamator, protrombotic și lipooxidativ, ce complică mult căile patologice ce însoțesc IR și acumularea OV și evidențiază mai clar manifestarea SM în PM [8, 126, 230]. În studiul lui Rosse R. și coaut. SM afectează profilul riscului CV și răspunsul la tratament la femeile hipertensive în PM [225].

Așadar, trăsăturile esențiale ale SM ce se întâlnesc la majoritatea femeilor în PM sunt: creșterea prevalenței IR și obezității (în special OA). Respectiv, la majoritatea femeilor în PM sunt prezente criteriile care definesc SM și

BCV, care este prima cauză a morbidităţii/mortalităţii la aceste femei, întâlnindu-se mai frecvent decât la bărbaţi. În plus, DZ tip 2 legat de obezitate la femei se apropie de proporţii pandemice. Apariţia simultană a IR şi obezităţii în mare măsură are loc în detrimentul sănătăţii metabolice şi sunt de asemenea asociate cu stresul oxidativ crescut, procesele inflamatorii şi protrombotice cât şi cu alterări din PM în producerea adipocitokinelor. Femeile în PM adaugă în MC şi în depunerea ŢAV în corelare cu ereditatea, vârsta, sedentarismul, măsurile dietetice necorespunzătoare şi deficitul de estrogeni – toate acestea fiind într-o interrelaţie strânsă cu HI. O intensificare a DLP ulterioare (sporirea nivelului de TG, raportului LDL/HDL, nivelului LDL şi oxidarea lipidică), în timp ce HI este de asemenea urmată de scăderea funcţiei β-celulelor, alterează rata de eliminare a insulinei şi evoluează IR. Aceste modificări sunt de asemenea contribuitoare la creşterea activităţii proinflamatorii şi protrombotice şi sunt înalt corelate cu FR pentru DZ si BCV, reflectând o strânsă predispunere a femeilor în PM către afectarea de SM. De menţionat, că astfel de studii despre cercetarea complexă a influenţei PM la femei cu SM în Republica Moldova nu sunt. Este cert, că studii ulterioare în domeniu sunt necesare pentru a înţelege mai profund rolul perioadei de PM la femei cu SM.

10.2. Evaluarea influenţei postmenopauzei la femei cu sindrom metabolic

În studiu au fost incluse 101 femei cu HTA în PM, cu vârsta 46-60 ani (vârsta medie – 53,2±6,1 ani) care au fost divizate în 2 grupuri în funcţie de prezenţa SM – 52 femei (51,5%) cu SM şi 49 femei (48,5%) fără SM. Caracteristicile iniţiale sunt ilustrate în tabelul 10.1.

Astfel, în comparaţie cu femeile fără SM, cele ce prezentau acest sindrom au avut mai frecvent istoric familial de DZ tip 2 şi în anamneză diabet gestaţional, o CA mai mare, niveluri mai înalte ale IMC, GB, IB, indicilor IR, TG, LDL-C şi apoB cu HDL-C şi apoAI mai scăzute. Diferenţe semnificative nu au fost observate între valorile iniţiale ale TA, C-T, lipoproteina(a), dimensiunile AS şi VS, şi performanţei VS. Totuşi, pacientele cu SM au avut un risc CV mai înalt, caracterizat printr-o masă a miocardului şi o hipertrofie semnificativ mai mari ale VS.

Tabelul 10.1

Caracteristicile de bază ale femeilor în PM divizate conform prezenței SM, M±m

Parametru	+SM	-SM	p
1	2	3	4
Numărul pacientelor	52	49	ns
Vârsta, ani	54,2±8,1	53,4±9,3	ns
Durata de la menopauză, luni	36,7±14,2	37,8±12,1	ns
Istoric familial de HTA, %	53,9 (n=28)	55,1 (n=27)	ns
Istoric familial de DZ, %	57,7 (n=30)	38,8 (n=19)	<0,01
Diabet gestațional în anamneză, %	11,5 (n=6)	6,1 (n=3)	<0,01
IMC, kg/m^2	30,2±3,3	25,1±3,0	<0,001
CA, cm	91,7±14,3	80,4±15,2	<0,001
FCC, c./min.	77,9±1,0	76,3±1,1	ns
TAS, mmHg	154,9±14,7	155,3±13,6	ns
TAD, mmHg	94,7±7,6	94,1±8,2	ns
C-T, mmol/l	5,5±0,14	5,0±0,12	ns
LDL-C, mmol/l	3,8±0,13	2,9±0,11	<0,05
HDL-C, mmol/l	0,76±0,07	1,12±0,08	<0,001
TG, mmol/l	2,5±0,09	1,6±0,08	<0,001
ApoAI, mg/l	1267,4 ± 51,7	1398,2 ± 62,4	<0,05
ApoB, mg/l	894,1 ± 31,2	712,3 ± 32,3	<0,05
Lipoproteina(a), mg/l	569,5 ± 34,3	552,7 ± 41,6	ns
GB, mmol/l	6,5±0,6	4,7±0,3	<0,001
Insulinemia bazală, µUI/ml	11,2±1,4	5,5±1,1	<0,001

1	2	3	4
Indicele $HOMA_{IR}$, un. conv.	4,7±0,49	2,5±0,24	<0,001
Indicele F.Caro, un. conv.	0,37±0,09	1,14±0,11	<0,01
DAS, mm	41,0±13,1	42,0±12,4	ns
DTDVS, mm	46,0±14,2	48,0±14,6	ns
FSVS, %	28,8±7,2	31,1±8,3	ns
MMVS, $g/m^{2,7}$	45,6±15,3	40,2±16,2	<0,05
HVS, %	32,7 (n=17)	24,5 (n=12)	<0,05

Odată cu stabilirea diagnosticului de HTA, pacientelor li se iniția tratamentul antihipertensiv în conformitate cu recomandările ghidului pe HTA (2007). Astfel, tuturor femeilor li s-a recomandat modificarea stilului de viață, apoi dacă aceste măsuri nu permiteau micșorarea TA, se iniția tratamentul farmacologic. Tratamentul avea ca scop menținerea TA mai mică de 140/90 mmHg. Alegerea medicamentului antihipertensiv a fost la discreția medicului curator și a fost efectuată la necesitate când valoarea TA nu era satisfăcătoare (TAS >140 și/sau TAD >90 mmHg). Atunci când se constata TAS <140 mm Hg cu TAD <90 mmHg la 3 măsurători consecutive (ex. ≥3 luni de TA controlată), numărul și clasa medicamentelor administrate de către pacientă se înregistra pentru analiză ulterioară.

Tabelul 10.2

Tipurile de tratament și medicația antihipertensivă la femeile în PM cu valorile inițiale și la 12 luni: o comparație între grupurile cu și fără SM

	+SM (n_1/n_2=52/27)	-SM (n_1/n_2=49/24)	p_1/p_2
Tipuri de tratament			
Tratament nonfarmacologic, %	3,9/3,7 (n_1/n_2=2/1)	4,1/4,2 (n_1/n_2=2/1)	ns
Tratament cu 1 antihipertensiv, %	9,6/7,4 (n_1/n_2=5/2)	10,2/8,3 (n_1/n_2=5/2)	ns

Tratament cu 2 antihipertensive, %	65,4/66,7 (n_1/n_2=34/18)	75,5/75,0 (n_1/n_2=37/18)	<0,05
Tratament cu 3 sau mai multe antihipertensive, %	21,2/22,2 (n_1/n_2=11/6)	10,2/12,5 (n_1/n_2=5/3)	<0,01
Antihipertensive folosite			
IECA, %	63,5/63,0 (n_1/n_2=33/17)	42,9/41,7 (n_1/n_2=21/10)	<0,01
BRA, %	17,3/18,5 (n_1/n_2=9/5)	10,2/12,5 (n_1/n_2=5/3)	<0,05
Blocantele canalelor de Ca, %	53,9/55,6 (n_1/n_2=28/15)	38,8/41,7 (n_1/n_2=19/10)	<0,05
Beta-blocante, %	34,6/37,0 (n_1/n_2=18/10)	24,5/25,0 (n_1/n_2=12/6)	<0,05
Diuretice tiazide, %	26,9/29,6 (n_1/n_2=14/8)	16,3/16,7 (n_1/n_2=8/4)	<0,05
Alte medicamente antihipertensive, %	36,5/37,0 (n_1/n_2=19/10)	24,5/25,0 (n_1/n_2=12/6)	<0,05
Măsurări ale TA			
TAS inițială, mmHg	154,9±14,7 (n=52)	155,3±13,6 (n=49)	ns
TAD inițială, mmHg	94,7±7,6 (n=52)	94,1±8,2 (n=49)	ns
TAS după 12 luni de tratament, mmHg	131,6±15,5* (n=27)	130,9±16,5* (n=24)	ns
TAD după 12 luni de tratament, mmHg	83,2±7,7* (n=27)	84,3±7,9* (n=24)	ns

*Notă: * – p<0,001 vs valorile TA inițiale; n1 – numărul de paciente la etapa inițială și n2 – numărul de paciente la 12 luni în grupurile cu SM și fără SM; p1 – diferența dintre valori la etapa inițială și p2 – diferența dintre valori la 12 luni între grupurile cu SM și fără SM.*

Pentru evaluarea tratamentului de durată (12 luni) la aceste paciente, am elaborat o anchetă în care au fost incluse întrebări despre particularitățile stilului de viață și tratamentului antihipertensiv din ultimul an care a permis de a evalua unele aspecte retrospectiv. Tipurile de tratament, medicația antihipertensivă și procentajul de paciente cărora li s-a prescris modificarea stilului de viață, IECA, BRA, blocante de Ca, beta-blocante, diuretice tiazide, singure sau în combinație, sau alte medicamente sunt indicate în tabelul 10.2.

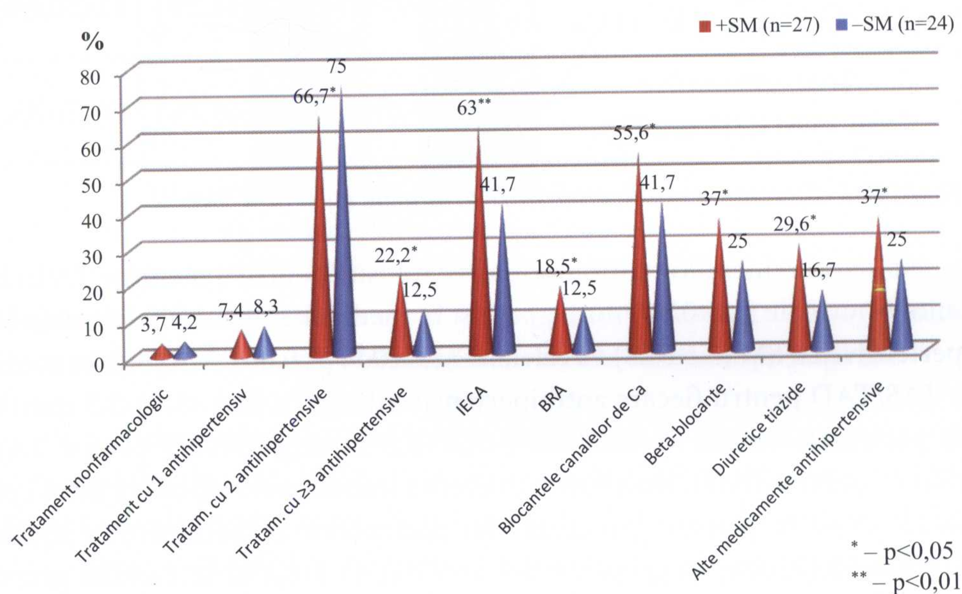


Figura 10.1. Regimul antihipertensiv și antihipertensivele folosite: o comparație între grupe după 12 luni de tratament la pacientele în postmenopauză cu SM vs fără SM

Astfel, veridic mai multe paciente cu SM față de cele fără SM au necesitat tratament cu 3 antihipertensive și semnificativ mai puține cu 2 antihipertensive, evident mai multe paciente cu SM au necesitat mai multă medicație cu IECA, BRA, blocante de Ca, beta-blocante, diuretice tiazide, singure sau în combinație, sau alte medicamente (figura 10.1).

Tabelul 10.3

Efectul antihipertensiv în tratamentul de durată (12 luni), la pacientele hipertensive în PM pe lotul studiat și în funcție de prezența SM, n (%)

Criteriile efectului antihipertensiv	Lotul integral (±SM), n=51	+SM, n=27	-SM, n=24
TA <140/90 mmHg (TA <130/80 mmHg la DZ)	25 (49,0%)	13 (48,2%)	12 (50,0%)
TAD ≤90 mmHg sau ↓TAD ≥10 mmHg	35 (68,6%)	18 (66,7%)	17 (70,8%)

Notă: fără diferențe semnificative între grupurile cu și fără SM.

Numărul remediilor antihipertensive folosite pentru a menține TA în limitele normale (<140/90 mmHg) a fost în mediu mai mare la pacientele hipertensive cu SM (3,5±0,8) vs celelalte (2,5±0,9; p<0,05). Micșorarea medie a TAS/TAD pentru fiecare antihipertensiv adăugat a fost -5,1/-2,3 mmHg la pacientele cu SM vs celelalte (-7,3/-2,8 mmHg; p<0,05 pentru TAS, p<0,01 pentru TAD). Nu a fost o diferență statistic semnificativă între cele două grupe în privința procentajului pacientelor ce administrau statine (11 din 52 [21,2%] în grupa cu SM vs 9 din 49 [18,4%] în cealaltă grupă; p>0,05).

Eficacitatea tratamentului de durată (12 luni) cu modificarea stilului de viață, IECA, BRA, blocante de Ca, beta-blocante, diuretice tiazide, solitare sau în combinație, sau alte medicamente, administrat pacientelor hipertensive în PM din lotului cercetat (±SM), a fost studiată în contextul atingerii TA „țintă". În calitate de TA „țintă" au fost analizate următoarele criterii: 1) TAS <140 mmHg și TAD <90 mmHg (TAS <130 mmHg și TAD <80 mmHg pentru pacienții cu DZ tip 2) și 2) TAD ≤90 mmHg sau diminuarea TAD ≥10 mmHg. Rezultatele cercetării eficienței hipertensive la pacientele lotului respectiv (±SM) sunt prezentate în tabelul 10.3. Astfel, s-a analizat eficiența tratamentului de durată la pacientele lotului studiat și în funcție de prezența SM în administrarea tratamentului pentru o perioadă de 12 luni.

Primul criteriu analizat a fost reducerea TA până la valori ale TA „țintă": TAS <140 mmHg și TAD <90 mmHg (TAS <130 mmHg și TAD <80 mmHg pentru pacientele cu DZ tip 2).

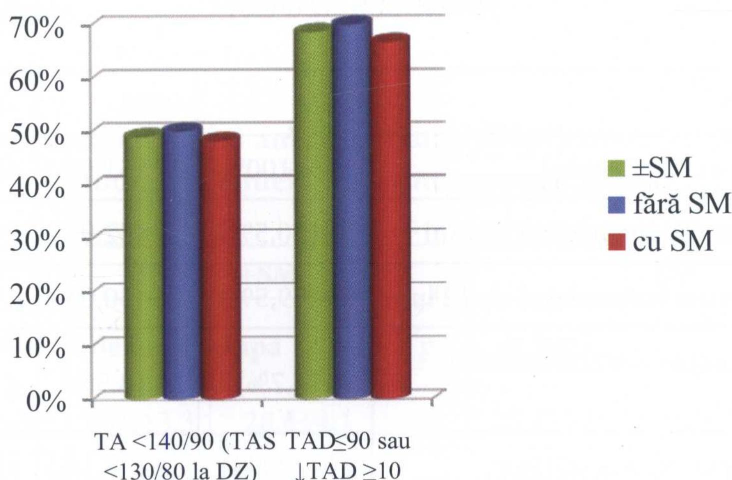


Figura 10.2. Eficiența antihipertensivă a tratamentului de durată (12 luni) la pacientele hipertensive în PM din lotul cercetat și în funcție de prezența SM

Prin urmare, administrând terapia solitară sau în combinație cu modificarea stilului de viață, IECA, BRA, blocante de Ca, beta-blocante, diuretice tiazide sau alte medicamente la 101 paciente ale lotului cercetat, dintre care 52 cu SM și 49 fără SM, până la finele perioadei de 12 luni au respectat strict această administrare și au fost luate în calcul 51 din 101 de paciente ale lotului studiat, dintre care 27 cu SM și 24 fără SM. În urma tratamentului respectiv pe o perioadă de 12 luni 25 (49,0%) paciente ale lotului cercetat au atins valorile TA „țintă", dintre care 13 (48,2%) paciente cu SM vs 12 (50,0%) paciente fără SM, diferența statistică între grupuri nefiind semnificativă (p>0,05) (figura 10.2).

Eficiența tratamentului de durată la pacientele lotului studiat a mai fost apreciată prin atingerea TAD ≤90 mmHg sau diminuarea TAD ≥10 mmHg. În acest context, în urma administrării tratamentului solitar sau combinat pe o perioadă de 12 luni, valorile medii ale TAD ≤90 mmHg sau diminuarea TAD ≥10 mmHg au fost atinse de către 35 (68,6%) paciente din lotul cercetat, dintre care 18 (66,7%) paciente cu SM vs 17 (70,8%) paciente fără SM, diferența statistică între grupuri nefiind semnificativă (p>0,05) (figura 10.2).

Tabelul 10.4

Studiul cu tratamentul de durată (12 luni), în aspectul reacţiilor adverse şi complianţei la pacientele lotului cercetat şi în funcţie de prezenţa SM, n (%)

	±SM	+SM	-SM
Au început tratamentul	101 (100%)	52 (51,5%)	49 (48,5%)
Au finisat tratamentul de 12 luni	51 (50,5%)	27 (52,9%)	24 (47,1%)
Nu au finisat tratamentul de 12 luni	50 (49,5%)	25 (50,0%)	25 (50,0%)
RA pe parcursul tratamentului de 12 luni	9 (17,7%)	5 (18,5%)	4 (16,7%)
Întrerupere de sine stătător	23 (22,8%)	12 (23,1%)	11 (22,5%)
Nu s-au prezentat la etapa finală	27 (26,7%)	13 (25,0%)	14 (28,6%)

Notă: RA – reacţii adverse; fără diferenţe semnificative între grupurile cu şi fără SM.

Propunem spre analiză datele din tabelul 10.4 despre tratamentul solitar sau combinat de durată (12 luni) la pacientele lotului cercetat şi în funcţie de prezenţa SM din care mai clar se privesc sumar reacţiile adverse constatate şi complianţa pacientelor. Astfel, continuarea şi finisarea tratamentului solitar sau combinat de durată (12 luni) a fost susţinută de către 51 (50,5%) paciente [27 (52,9%) - cu SM şi 24 (47,1%) - fără SM, p>0,05]. Prin urmare, nu au finisat tratamentul iniţiat 50 (49,5%) paciente dintre care: 23 (22,8%) paciente au întrerupt de sine stătător tratamentul solitar sau combinat de durată pe parcurs la diverse săptămâni şi luni până la 12 luni de tratament, ca urmare a lipsei efectului scontat (sau ineficienţei) şi 27 (26,7%) paciente nu s-au prezentat la etapa finală de evaluare.

În rezultatul tratamentului respectiv 9 (17,7%) paciente din cele 51 paciente care au finisat tratamentul de 12 luni au prezentat reacţii adverse pe parcursul primelor săptămâni sau pe parcursul tratamentului de 12 luni ce nu au servit ca motiv de suspendare a tratamentului. Reacţiile adverse survenite pe fundalul tratamentului solitar sau combinat de durată (12 luni), la pacientele

lotului cercetat sunt următoarele: xerostomie – la 2 (3,9%) paciente, somnolență – 1 (2,0%) pacientă, vertij – 1 (2,0%) pacientă, bufeuri – 1 (2,0%) pacientă, fatigabilitate – 1 (2,0%) pacientă, insomnie – 1 (2,0%) pacientă, cefalee – 2 (3,9%) paciente.

Tabelul 10.5

Efectele tratamentului antihipertensiv asupra unor parametri studiați la femei în postmenopauză, M±m

Parametru	+SM			- SM		
	de bază	după 12 luni	p	de bază	după 12 luni	p
IMC, kg/m^2	30,2±3,3	28,8±4,1	ns	25,1±3,0	24,3±4,1	ns
CA, cm	91,7±14,3	89,9±12,4	ns	80,4±15,2	78,2±13,4	ns
C-T, mmol/l	5,5±0,14	4,7±0,13	<0,05	5,0±0,12	4,2±0,13	<0,05
LDL-C, mmol/l	3,8±0,13	2,9±0,14	ns	2,9±0,11	2,7±0,12	ns
HDL-C, mmol/l	0,76±0,07	0,86±0,08	<0,05	1,12±0,08	1,15±0,09	ns
TG, mmol/l	2,5±0,09	2,0±0,09	<0,05	1,6±0,08	1,5±0,09	ns
GB, mmol/l	6,5±0,6	5,6±0,7	<0,05	4,7±0,3	4,1±0,5	<0,05
IB, μUI/ml	11,2±1,4	7,3±1,6	<0,05	5,5±1,1	4,9±1,2	<0,05
DAS, mm	41,0±13,1	38,1±14,2	<0,05	42,0±12,4	40,1±13,5	<0,05
DTDVS, mm	46,0±14,2	45,1±15,2	ns	48,0±14,6	47,5±15,8	ns
FSVS, %	28,8±7,2	30,1±8,2	ns	31,1±8,3	30,2±9,1	ns
MMVS, g/m^{2,7}	45,6±15,3	39,8±15,7	<0,05	40,2±16,2	36,6±16,7	<0,05

În această ordine de idei, putem conchide că studiul actual a elucidat eficiența antihipertensivă, acțiunea de durată și complianța tratamentului solitar sau combinat de durată (12 luni) la pacienele hipertensive în menopauză și

în funcție de prezența SM, cu remarca despre unele reacții adverse solitare pe parcurs dar suportabile totodată în mare majoritate, fapt ce n-a condus la suspendarea tratamentului de către paciente din această cauză.

Efectele tratamentului asupra parametrilor studiați sunt reprezentate în tabelul 10.5. Nu am găsit diferențe veridice în ameliorarea indicilor în ceea ce privește MC sau gradul obezității pe fundalul tratamentului la pacientele cu SM, în schimb unii indici metabolici (C-T, HDL-C, TG, GB, IB) totuși s-au ameliorat moderat semnificativ, cât și DAS cu MMVS (p<0,05).

Diferențele cele mai semnificative între cele două grupuri în aspectul variației procentuale medii a parametrilor după tratament antihipertensiv de durată (12 luni) a pacientelor în postmenopauză cu SM vs fără SM sunt rezumate în figura 10.3.

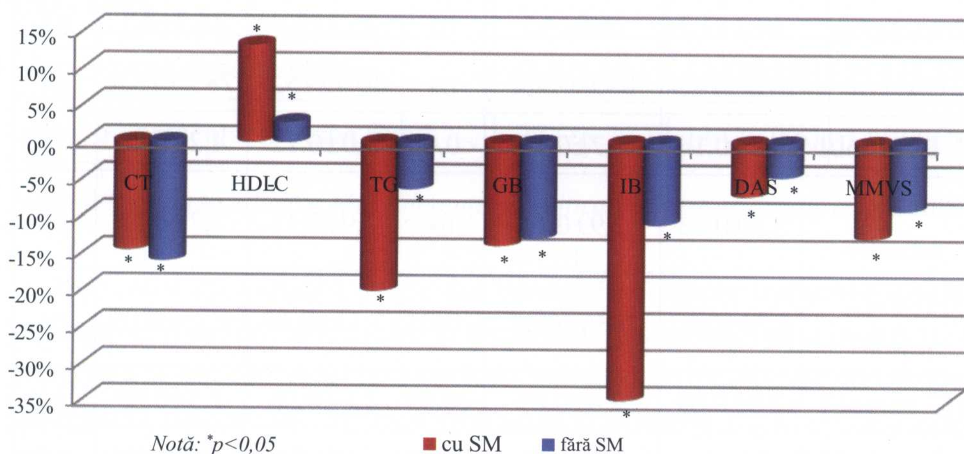


Figura 10.3. Variația procentuală medie a parametrilor după 12 luni de tratament antihipertensiv al pacientelor în postmenopauză cu SM vs fără SM

Pentru a studia mai bine influența obezității asupra răspunsului la tratament, noi am divizat pacientele noaste cu SM (n=52) în două grupuri: cele nonobeze (IMC <30 kg/m^2; n=19; 36,5% femei cu SM) și cele obeze (IMC >30 kg/m^2; n=33; 63,5% femei cu SM), în conformitate cu definiția WHO. Compararea inițială între cele 2 grupuri este prezentată în tabelul 10.6.

Astfel, o mare parte din pacientele cu SM și nonobeze au istoric familial de DZ tip 2 (89,5 vs 39,4%, p<0,001) și în anamneză diabet gestațional (36,8 vs 6,1%, p<0,001) cu diferență semnificativă față de celelalte femei; alți parame-

tri care au demonstrat o diferenţă statistic semnificativă între cele 2 grupuri, natural, că sunt IMC (23,2±4,3 vs 36,1±3,2 kg/m^2, p<0,001) şi CA (82,7±14,3 vs 100,6±14,6 cm, p<0,001), dar şi MMVS (42,6±18,3 vs 45,8±18,7 g/m^{2,7}, p<0,05).

Rezumând cele relatate în acest subcapitol, la femeile hipertensive în PM SM se întâlneşte în 51,5% cazuri şi ce se manifestă prin faptul că ele au o incidenţă mai mare a istoriei familiale de DZ (58,5% vs 39,5%, p<0,01) şi DZ gestaţional (12,2% vs 5,3%, p<0,01), o mai mare CA (91,7 cm vs 80,4 cm, p<0,001) şi un IMC mai înalt (30,2 kg/m2 vs 25,1 kg/m2, p<0,001), niveluri mai crescute de GB (6,5 mmol/l vs 4,2 mmol/l, p<0,001) şi IB (11,2 µUI/ml vs 5,5 µUI/ml, p<0,001), o creştere a indicelui HOMA$_{IR}$ (4,7±0,49 vs 2,5±0,24 un. conv., p<0,001) şi o descreştere a indicelui F. Caro (0,37±0,09 vs 1,14±0,11 un. conv., p<0,01), un nivel mai crescut de TG (2,5 mmol/l vs 1,6 mmol/l, p<0,001) şi LDL-C (3,5 mmol/l vs 2,6 mmol/l, p<0,05) şi un nivel mai jos de HDL-C (0,76 mmol/l vs 1,12 mmol/l, p<0,001), valori mai mari ale apoB (894,1 ± 31,2 vs 712,3 ± 32,3 mg/l, p<0,05) şi mai mici ale apoAI (1267,4 ± 51,7 vs 1398,2 ± 62,4 mg/l, p<0,05), o HVS (31,7% vs 23,7%, p<0,05) şi o MMVS (45,6 g/m2,7 vs 40,2 g/m^{2,7}, p<0,05) mai mari, ele de asemenea mai puţin răspund la tratamentul antihipertensiv, prezentând o ameliorare echivalentă a indicilor lipidici (C-T, HDL-C, TG) cu excepţia HDL-C şi TG (pentru cele fără SM), a unor indici ai remodelării cardiace (DAS şi MMVS) în comparaţie cu cele fără SM. O mare parte din pacientele nonobeze cu SM au istoric familial de DZ tip 2 (89,5 vs 39,4%, p<0,001) şi în anamneză DZ gestaţional (38,8 vs 6,1%, p<0,001) cu diferenţă veridică faţă de femeile obeze cu SM; alţi parametri care au demonstrat o diferenţă autentică între cele 2 grupuri, natural, că sunt IMC şi CA (p<0,001), dar şi MMVS (42,6±18,3 vs 45,8±18,7 g/m^{2,7}, p<0,05).

Tabelul 10.6

Caracteristicile de bază ale femeilor în postmenopauză cu SM divizate conform prezenței obezității

Parametru	Nonobezitate (IMC <30 kg/m²)	Obezitate (IMC >30 kg/m²)	p
1	2	3	4
Numărul pacientelor	19 din 52 (36,5%)	33 din 52 (63,5%)	
Vârsta, ani	53,3±9,2	55,1±8,3	ns
Durata de la menopauză, luni	37,5±13,2	38,3±12,8	ns
Istoric familial de HTA, %	52,6 (n=10)	51,5 (n=17)	ns
Istoric familial de DZ, %	89,5 (n=17)	39,4 (n=13)	<0,001
Diabet gestațional în anamneză, %	36,8 (n=7)	6,1 (n=2)	<0,001
IMC, kg/m^2	23,2±4,3	36,1±3,2	<0,001
CA, cm	82,7±14,3	100,6±14,6	<0,001
FCC, c./min.	75,4±1,0	78,8±1,2	ns
TAS, mmHg	152,4±14,3	155,6±13,8	ns
TAD, mmHg	93,4±7,1	94,8±8,3	ns
C-T, mmol/l	5,4±0,13	5,1±0,11	ns
LDL-C, mmol/l	3,1±0,12	3,5±0,13	ns
HDL-C, mmol/l	0,99±0,09	0,96±0,08	ns
TG, mmol/l	1,8±0,09	2,1±0,08	ns
GB, mmol/l	4,9±0,4	5,5±0,5	ns
IB, μUI/ml	10,3±1,5	8,9±1,2	ns
Indicele $HOMA_{IR}$	3,8±0,27	4,1±0,38	ns
Indicele F. Caro	0,52±0,09	0,41±0,11	ns
DAS, mm	41,7±14,2	44,3±11,4	ns

1	2	3	4
DTDVS, mm	48,7±15,8	46,5±14,7	ns
FSVS, %	30,4±7,1	29,2±8,8	ns
MMVS, $g/m^{2,7}$	42,6±18,3	45,8±18,7	<0,05
HVS, %	31,6 (n=6)	33,3 (n=11)	ns

În concluzie, prezența SM la femeile hipertensive în PM influențează negativ profilul riscului CV și drept consecință răspunsul la tratament. În studiul nostru, la femeile hipertensive în postmenopauză rata sindromului metabolic este de 1/2 și se manifestă o rezistență mai mare la tratamentul antihipertensiv. Prezența sindromului metabolic în postmenopauză este asociată de istoricul familial de diabet zaharat și/sau diabet gestațional, obezitate, dislipidemie (hipertrigliceridemie, creșterea nivelurilor de LDL-colesterolemie si apoproteinemie B, reducerea nivelurilor de HDL-colesterolemie si apoproteinemie AI), modificări ale metabolismului glucidic (valori crescute de glicemie bazală, insulinemie bazală și indicilor insulinorezistenței), creșterea hipertrofiei ventriculului stâng.

În concluzie finală, multe probleme referitoare la SM mai rămân a fi rezolvate, acesta fiind un concept complex, o coexistență a FR interrelaționați pentru BCV și DZ. Acești FR includ: dereglările metabolismului glucidic, HTA, DLP cu nivelurile sporite de TG și nivelurile scăzute ale HDL-C, și obezitatea, în special, OA. Asocierile și combinările FR metabolic sunt cunoscute timp de mai multe decenii. Interesul recent s-a concentrat asupra implicării posibile a IR ca factor de legătură, deși patogeneza SM mai rămâne în mare parte neclară, la fel și stabilirea criteriilor diagnostice care în ciuda dificultăților de unificare a lor, din punct de vedere clinic, au reprezentat un substrat enorm pentru studiile efectuate în lume. A fost demonstrat evident că, împreună cu acești FR, SM are o prevalență înaltă în toată lumea și un caracter epidemic, ceea ce este legat în mare măsură de epidemia mondială de obezitate și DZ. Odată cu înaintarea în vârstă a populației incidența și prevalența SM crește și mai mult. Din cauza riscului sporit nu numai de BCV, ci și de DZ asociat cu SM, devin necesare de urgență strategiile de prevenire

a apariției epidemiei mondiale a SM. SM poate să se manifeste în mod diferit, conform posibilelor variante de asociere a diferitelor componente care constituie sindromul. Cauza fundamentală a SM este încă discutată, oricum se notează importanța IR și OA, asociate cu inflamația de grad mic care este mediată de adipokine, incluzând citokinele pro-inflamatorii și produsele adipocitelor, așa ca leptina, adiponectina, etc., ce interferează cu semnalul insulinic și activează răspunsul imun și al hemostazei. Pacienții sunt diagnosticați cu IR, OA sau SM în dependență de metodele folosite pentru diagnosticarea acestor condiții. Un diagnostic clinic al IR, OA sau SM ar trebui să trezească niște acțiuni și recomandări pentru pacientul care trebuie să-și recalibreze activitatea sa fizică și obiceiurile alimentare pentru a pierde din greutate și să-și îmbunătățească insulinosensibilitatea, momente care vor servi ca piatră de temelie în tratamentul lui pe viitor. Acest fapt, în final, ar fi cu siguranță cel mai mare merit al acestor concepte. Este timpul pentru interniști, cardiologi, endocrinologi, dietologi, nefrologi, reabilitologi și alți specialiști, să-și unească forțele împotriva mediului „toxic" caracteristic pacienților cu SM. Avem succese în cadrul managementului farmacologic și nonfarmacologic al HTA sistemice, DZ, DLP și obezității, dar e necesar să ne concentrăm și la FR adiționali, caracteristici pentru ceea ce numim SM. În prezent SM este atât o problemă a sănătății publice, cât și o problemă clinică. În domeniul sănătății publice, mai multă atenție trebuie acordată modificării modului de viață al populației din toată lumea pentru reducerea obezității și sporirea activității fizice. La nivelul clinic trebuie să fie aplicate măsuri pentru reducerea numeroșilor FR, inclusiv a FR determinați de modul de viață, la pacienții cu SM. În cercetarea noastră, pacienții cu HTA, gr. I-II, în mare parte a cazurilor au și SM asociat cu FR metabolici pentru evoluția BCV condiționate de ateroscleroză. În majoritatea cazurilor aceștia sunt scăderea (reducerea) sensibilității țesuturilor insulin-dependente (adică IR), care poate avea diferit grad de manifestare – de la ascuns sau latent până la slab pronunțat, și suprapunerea cu prezența altor tulburări metabolice așa ca obezitatea, dislipidemia, hiperuricemia, tulburarea sistemului hemostazei (hipofibrinoliza și hipercoagularea), disbalanța sistemului imun cu imunodeficiență secundară și influența postmenopauzei la femei. Asocierea tulburărilor metabolice într-un lanț comun în cazul IR tisulare nu numai înrăutățește

manifestarea clinică a lor, dar şi le oferă un caracter specific. Diagnosticul precoce al SM la pacienţii hipertensivi cu prezenţa măcar a unuia din factorii de risc metabolici ai BCV este extrem de necesar şi raţional pentru aprecierea ulterioară a riscului sumar la pacienţii respectivi şi posibilitatea efectuării corecţiei complexe a componentelor de bază ale SM. SM reprezintă o problemă de mare actualitate prin creşterea alarmantă a prevalenţei acestuia, precum şi datorită complexităţii mecanismelor fiziopatologice, multiplelor variante posibile de asocieri a componentelor clinice cu mare risc de a genera diverse complicaţii, numeroaselor situaţii diagnostice şi a dificultăţii abordării terapeutice. Prezenţa riscului sumar înalt la pacienţii cu SM ar necesita corecţie activă nemedicamentoasă cât şi medicamentoasă imediată cum la IR, aşa şi la componentele de bază ale SM, care ele însuşi (separat) sunt nişte FR puternici pentru evoluţia BCV.

BIBLIOGRAFIE

1. Botnaru V. Boli cardiovasculare. Chişinău: Tipografia Centrală, 2008, 522 p.
2. Curocichin Gh. Complexul dereglărilor metabolice la pacienţii hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Autoref. tezei de dr. hab. şt. med. Chişinău, 2009, 46 p.
3. Grib L. Aspecte din istoria şi evoluţia conceptelor privind sindromul metabolic. În: Sănătate publică, Economie şi Management în medicină. Revistă ştiinţifico-practică. Chişinău, 2009, nr. 1 (28), p. 44-49.
4. Grib L. Este oare obezitatea şi o boală a ţesutului adipos? În: Arta medica. Revistă medicală ştiinţiico-practică. Chişinău, 2009, nr. 1 (34), p. 21-25.
5. Grib L. Modificările stilului de viaţă - un pilon important în managementul sindromului metabolic. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Revistă ştiinţifico-practică. Chişinău, 2009, vol. 1 (20), p. 206-212.
6. Grib L. Rolul leptinei, hiperleptinemiei şi leptinorezistenţei în sindromul metabolic. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Revistă ştiinţifico-practică. Chişinău, 2009, vol. 1 (20), p. 199-205.
7. Grib L. şi alţii. Nebivololul - un reprezentant nou al β-adrenoblocatorilor cu acţiune vasodilatatoare (reviul literaturii). În: Anale ştiinţifice ale USMF „N.Testemiţanu", Zilele Universităţii, 17-18 octombrie, 2001. Probleme Clinico-Terapeutice, Chişinău, 2001, vol. 3, p. 419-428.
8. Grib L. Sindromul metabolic la femei în postmenopauză. În: Buletin de perinatologie. Revistă ştiinţifico-practică. Chişinău, 2009, nr. 1 (41), p. 47-51.
9. Grib L., Revenco V., Grăjdieru R. Sindromul metabolic: aspecte etiopatogenice, de diagnostic şi tratament (revista literaturii). În: Anale

ştiinţifice ale USMF „N.Testemiţanu", Zilele Universităţii 18-19 octombrie, 2000. Probleme Clinico-Terapeutice, Chişinău, 2000, vol. 3, p. 50-57.

10. Jurcuţ C. SEPHAR – Studiu de prevalenţă a hipertensiunii arteriale şi evaluare a riscului cardiovascular în România. În: Stetoscop. 2007, nr. 60, p. 20-21.
11. Popovici M. şi al. Endoteliul şi patologia cardiovasculară. Chişinău: "ELAN POLIGRAF", 2005. 196 p.
12. Popovici M. şi al. Incidenţa hipertensiunii arteriale şi a factorilor de risc care o determină în populaţia rurală a Republicii Moldova. În: Curierul medical. Chişinău, 2005, nr 4, p. 5-10.
13. Revenco V. şi al. Circumferinţa taliei, indicele masei corporale şi asocierea lor cu riscul cardiometabolic global. Materialele Congresului al 5-lea al Cardiologilor. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2008, vol. 4 (18), p. 185-188.
14. Revenco V. şi al. Este ţesutul adipos un organ endocrin? Materialele Congresului al 5-lea al Cardiologilor. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2008, vol. 4 (18), p. 75-79.
15. Revenco V. şi al. Particularităţile spectrului lipidic la pacienţii cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea în funcţie de insulinorezistenţă. În: Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu". Ediţia VIII-a, vol. 3, Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universităţii consacrate anului „Nicolae Testemiţanu" cu prilejul aniversării a 80 ani de la naştere. Chişinău, 2007, p. 73-75.
16. Revenco V. şi al. Aspecte clinico-hemodinamice şi modificări ale spectrului glucidic la pacienţii cu sindrom metabolic. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2008, vol. 2 (16), p. 120-126.
17. Revenco V. şi al. The treatmeat of arterial hypertension with nebivolol in metabiloc syndrome. În: Archives of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balkan medical week. The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova „Modern Approaches in medico-surgical emergencies". Volume 2 summaries. Chişinău, 2008, vol. 43, nr. 3-supplement, p. 50.

18. Revenco V., Grib L., Ochişor V. Particularităţile sindromului metabolic la pacienţii hipertensivi în asociere cu obezitatea. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Chişinău, 2006, nr. 1 (5), p. 73-79.
19. Ursu G.F. şi al. Adiponectina şi insulina în sindromul metabolic. Revista Română de Cardiologie, 2009, vol. XXIV, nr. 2, p. 111-122.
20. Алмазов В. şi al. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ, 1999, 208 p.
21. Панков Ю.А. Роль лептина и его белковых медиаторов в нейрофизиологии. În: Вестник Российской АМН, 2005. nr. 2, p. 44-48.
22. Ревенко В. şi al. Метаболические особенности у больных с артериальной гипертензией и ожирением. Российский национальный конгресс кардиологов. Конгресс кардиологов стран СНГ. Кардиология без границ. În: Материалы конгресса 9-10 октября 2007 г. Москва. Приложение к журналу „Кардиоваскулярная терапия и профилактика". Москва, 2007, nr. 6 (5), p. 260.
23. Селиванова А.В. Лептин и его влияние на энергетический обмен (обзор литературы). În: Клиническая Лабораторная Диагностика, 2005, nr. 7, p. 17-38.
24. Чазова И., Мычка В. Метаболический синдром. Москва: Медиа Медика, 2004, 168 p.
25. Шевченко О., Праскурничий Е., Шевченко А. Артериальная гипертония и ожирение. Москва: Издательство Реафарм, 2006, 144 p.
26. Adrogue H., Madias N. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. În: The New England Journal of Medicine. 2007, vol. 356, p. 1966-1978.
27. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. În: Drugs, 2007, vol. 67, nr 8, p. 1097-1107.
28. Alberti K.G. şi al. Harmonizing the metabolic syndrome – a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. În: Circulation, 2009, nr. 120, p. 1640-1645.
29. Alexander C.M, Landsman P.B., Grundy S.M. The influence of age and

body mass index on the metabolic syndrome and its components. În: Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, nr. 10, p. 256-250.
30. Aloulou I. și al. Hemorheologic effects of low intensity endurance training in sedentary patients suffering from the metabolic syndrome. În: Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2006, nr. 35, p. 333-339.
31. Assmann G. și al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. În: American Journal of Cardiology, 2007, nr. 99, p. 541-548.
32. Athyros V.G. și al. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. În: International Journal of Cardiology, 2007, nr. 117. p. 204-210.
33. Baker A.R. și al. Multivariate association analysis of the components of metabolic syndrome from the Framingham Heart Study. În: BMC Proc, 2009, nr. 3 suppl 7, p. S42.
34. Balkau B. și al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. În: Circulation, 2007, nr. 116. p. 1942–1951.
35. Barter P. și al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. În: The New England Journal of Medicine. 2007, vol. 357, nr 13, p. 1301-1310.
36. Bays H.E. și al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral fat. În: Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, vol. 6, nr. 3, p. 343-368.
37. Beaser R.S., Levy P. Metabolic syndrome - a work in progress, but a useful construct. În: Circulation, 2007, nr. 115, p. 1812-1818.
38. Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. În: Endocrine Practice. 2008, vol. 14, nr. 8, p. 1031-1039.
39. Beltowski J. și al. Resistance to acute NO-mimetic and EDHF-mimetic effects of leptin in the metabolic syndrome. În: Life Sciences, 2009, vol. 85, nr. 15-16, p. 557-567.
40. Bergman RN. Orchestration of glucose homeostasis: from a small acorn to the California oak. În: Diabetes, 2007, nr. 56, p. 1489 –1501.

41. Bihan H. şi al. Obesity, immune resistance and metabolic complications: what morbid obesity can teach the doctor. În: Presse Medicale, 2007, vol. 36, nr. 12 pt 3, p. 1893-1897.
42. Bloomgarden Z. Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Disease. În: Diabetes Care. 2007, vol. 30, nr 8, p. 2164-2170.
43. Bo S. şi al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. În: J Hypertens. 2009, vol. 27, p. 102-8.
44. Bonora E., Brangani C., Pichiri I. Abdominal obesity and diabetes. În: Jiornale italiano di cardiologia. 2008, nr 4, supl. 1, p. 40-53.
45. Boronat M. şi al. Use of confirmatory factor analysis for the identification of new components of the metabolic syndrome: the role of plasminogen activator inhibitor-1 and haemoglobin A1c. În: Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, vol. 19, nr. 4, p. 271-276.
46. Boudreau D.M. şi al. Health care utilizations and costs by metabolic syndrome risk factors. În: Metabolic Syndrome Related Disorders, 2009, vol. 7, nr. 4, p. 305-314.
47. Bousquet P. şi alţii. Participation of Imidazoline Receptors and Alpha2--Adrenoceptors in the Central Hypotensive Effects of Imidazoline-Like Drugs. În: Annals of the New York Academy of Sciences. 2006, vol. 881, p. 272-278.
48. Bray G. A., Ryan D. H. Overweight and the Metabolic Syndrome: from Bench to Bedside. Springer Science + Bussines Media, New York, 2006, 335 p.
49. Bruce K.D., Byrne C.D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. În: Postgrad Med J, 2009, vol. 85, nr. 1009, p. 614-621.
50. Bruno G. şi al. What is the clinical usefulness of the metabolic syndrome? The Casale Monferrato study. În: J Hypertens, 2009, vol. 27, nr. 12, p. 2403-2408.
51. Brunzell J.D. şi al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk – Consensus Conference Report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. În: Journal of American College of Cardiology, 2008, vol. 51, nr. 15, p. 1512-1524.

52. Bunzell J. Hypertriglyceridemia. În: The New England Journal of Medicine. 2007, vol. 357, nr 10, p. 1009-1017.
53. Cagliardi A., Miname M., Santos R. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. În: Atherosclerosis. 2009, nr 202, p. 11-17.
54. Cai C. şi al. Leptin in non-autoimmune inflammation. În: Inflammation and Allergy Drug Targets, 2009, vol. 8, nr. 4, p. 285-291.
55. Canoy D. şi al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. În: Circulation, 2007, nr. 116, p. 2933–2943.
56. Carlyle M. şi al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin. Role of adrenergic activity. În: Hypertension, 2002, vol. 39, nr. 2, p. 496-501.
57. Carnevale Schianca GP. şi al. Insulin sensitivity: gender related differences in subjects with normal glucose tolerance. În: Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006, vol. 16, p. 339-344.
58. Cefalu W. T., Cannon Ch. P. (Foreword by Braunwald Eu.) Atlas of cardiometabolic risc. Informa healthcare. New York – London, 2007, 165 p.
59. Celik T. şi al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. În: Int J Cardiol, 2007, vol. 116, nr. 2, p. 206-211.
60. Celik T. şi al. The anti-inflammatory effects of nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications. În: Int J Cardiol, 2009, vol. 133, nr. 3, p. 415-416.
61. Chan M.Y., Andreotti F., Becker R.C. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. În: Circulation, 2008, vol. 118, nr. 22, p. 2286-2297.
62. Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. În: Liver Transpl, 2009, nr. 15 Suppl 2, p. S83-S89.
63. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. În: Diabetes, Obesity & Metabolism. 2006, vol. 8, nr 4, p. 456-465.
64. Chichlowska K.L. şi al. Life course socioeconomic conditions and metabolic syndrome in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. În: Ann Epidemiol, 2009, vol. 19, nr. 12, p. 875-883.
65. Choi H., Ford E. Prevalence of the metabolic syndome in individuals with

hyperuricemia. În: The American Journal of Medicine. 2007, vol. 120, nr 5, p. 442-447.

66. Chow E.K.-H., Razani B., Cheng G. Innate immune system regulation of nuclear hormone receptors in metabolic diseases. În: Journal of Leukocyte Biology, 2007, nr. 82, p. 187-95.

67. Cicero A.F. și al. Effect of a sequential training programme on inflammatory, prothrombotic and vascular remodelling biomarkers in hypertensive overweight patients with or without metabolic syndrome. În: Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009, vol. 16, nr. 6, p. 698-704.

68. Cinteza M. și al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania cardio-zone national study. În: Maedica, 2007, vol. 2, nr. 4, p. 277-288.

69. Colle S. și al. Antihypertensive Drugs and the Sympathetic Nervous System. În: Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2007, vol. 50, nr 5, p. 487-496.

70. Collins P. și al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. În: Climacteric, 2007, nr. 10, p. 508–526.

71. Cordero A. și al. Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome. În: American Journal of Cardiology, 2008, nr. 102, p. 424-428.

72. Cornier M. și al. The metabolic Syndrome. În: Endocrine Reviews. 2008, vol. 29, nr. 12, p. 777-822.

73. Correia M.L., Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. În: Diabetes Obes Metab, 2006, nr. 8, p. 603-610.

74. Cull C.A. și al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus - United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. În: Circulation, 2007, nr. 116, p. 2119-2129.

75. Czuriga I. și al. Comparison of the New Cardioselective Beta-Blocker Nebivolol with Bisoprolol in Hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). În: Cardiovasc Drugs Ther, 2003, vol. 17, nr. 3, p. 257-263.

76. De Mello V.D. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA

expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome. În: Metabolism: Clinical and Experimental, 2008, nr. 57, p. 192-199.
77. Deedwania P. The endocannabinoid system and cardiometabolic risk: effects of CB_1 receptor blockade on lipid metabolism. În: Intern J Cardiol, 2009, nr. 131, p. 305-312.
78. Dehghan A. și al. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. În: Diabetes Care 2007, nr. 30, p. 2695–2699.
79. Dentali F. și al. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. În: Seminars in thrombosis and hemostasis, 2009, vol. 35, nr. 5, p. 451-457.
80. Derosa G. și al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: A sequential, randomized, double-blind clinical trial. În: Clinical Therapeutics. 2007, vol. 29, nr. 4, p. 602-610.
81. Despre´s J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. În: Nature, 2006, nr. 444, p. 881- 887.
82. Duvnjak L., Bulum T., Metelko Ž. Hypertension and Metabolic syndrome. În: Diabetologia Croatica. 2008, vol. 37, nr. 4, p. 83-89.
83. Eckel R.H. și al. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. În: Circulation, 2006, nr. 113, p. 2943–2946.
84. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. În: Hypertension, 2003, nr. 41, p. 1071–1079.
85. Ernsberger P., Koletsky R. Metabolic effects of antihypertensive agents: role of sympathoadrenal and renin-angiotensin systems. În: Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2006, vol. 373, nr. 4, p. 245-258.
86. Esteghamati A. și al. Associations of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. În: Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2009, vol. 7, nr. 5, p. 447-452.
87. EUROASPIRE III Study Group. În: Clin Res Cardiol, 2007, nr. 96, p. 767-786.

88. Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). În: JAMA, 2001, nr. 285, p. 2486-2497.
89. Farmer J. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: Evidence from clinical trials. În: Current Atherosclerosis Reports. 2007, vol. 9, nr. 2, p. 162-168.
90. Fenton C., Keating G., Lyseng-Wiliamson K. Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. În: Drugs. 2006, vol. 66, nr. 4, p. 477-496.
91. Ferrannini E: Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. În: J Clin Endocrinol Metab, 2007, nr. 92, p. 396-398.
92. Ferrucci A. și al. How to manage metabolic syndrome – clinical approach based on cardiovascular risk profile. În: High Blood Pressure Cardiovascular Previews, 2005, vol. 12, nr. 4, p. 231-238.
93. Feuerer M. și al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. În: Natur Med, 2009, vol. 15, nr. 8, p. 930-939.
94. Ford E.S., Li C., Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. În: Diabetes Care, 2008, nr. 31, p. 1898-1904.
95. Franco G.P. și al. Metabolic syndrome in patients with high blood pressure in Cuiabá Mato Grosso State: prevalence and associated factors. În: Arquivos Brasileiros Cardiologia, 2009, vol. 92, nr. 6, p. 437-442, 456-461, 472-478.
96. Galletti F. și al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. În: J Hypertens, 2007, nr. 25, p. 1671-1677.
97. Gami A. și al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. În: Journal of the American College of Cardiology. 2007, nr. 49, p. 403-414.
98. Garg A., Simha V. Update on Dyslipidemia. În: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007, vol. 92, nr. 5, p. 1581-1589.

99. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. În: Maturitas, 2009, vol. 62, nr. 4, p. 362-365.
100. Gazi I.F., Elisaf M. LDL-cholesterol calculation formulas in patients with or without the metabolic syndrome. În: International Journal of Cardiology, 2007, nr. 119, p. 414-415.
101. Gersch C. şi al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. În: Nucleosides Nucleotidis Nucleic Acids, 2008, vol. 27, nr. 8, p. 967-978.
102. Ghanassia E. şi al. Limited predictive value of the IDF definition of metabolic syndrome for the diagnosis of insulin resistance measured with the oral minimal model. În: Anales de Biologie Clinique, 2009, vol. 67, nr. 5, p. 535-542.
103. Giannella-Neto D., de Brito Gomes M. Diabetology & metabolic syndrome: providing an open access future for diabetes research. În: Diabetol Metab Syndr, 2009, vol. 1, nr. 1, p. 1.
104. Girish D., Gareth B. Hypertension in ethnic groups: epidemiological and clinical perspectives. În: Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2009, vol. 7, nr. 8, p. 955-963.
105. Grossman E., Messerli F. Hypertension and Diabetes. În: Cardiovascular Diabetology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets. 2008, vol. 45, p. 82-106.
106. Grundy S. Metabolic Syndrome Pandemic. În: Arterioscleriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2008, nr. 28, p. 629-636.
107. Grundy S.M. Metabolic Syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. În: J Am Coll Cardiol, 2006, vol. 47, nr. 6, p. 1093-1100.
108. Grundy S.M., şi al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. În: Circulation, 2005, nr. 112, p. 2735-2752.
109. Grundy SM: Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. În: J Clin Endocrinol Metab, 2007, nr. 92, p. 399-404.
110. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology

(ESC) 2007. În: European Heart Journal, 2007, vol. 28, nr. 12, p. 1462-14536.

111. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). În: European Heart Journal. 2007, vol. 28, p. 88-136.
112. Guijaro A., Laviano A., Meguid M. Hipothalamic integration of immune function and metabolism. În: Progress in Brain Research, 2006, nr. 153, p. 367-405.
113. Gulcan E., Ilhan D., Toker S. Nebivolol Might Be Beneficial in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. În: Am J Ther, 2008, vol. 1, nr. 2, p. 114-118.
114. Gupta R. Diabetic dyslipidemia, apolipoproteins, and vascular risk. În: Clinical Research and Reviews, 2007, vol. 7, p. 49-51.
115. Hafner S. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. În: The American journal of Cardiology, 2006, vol. 97, nr. 2A, 45 p.
116. Halperin R. şi al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. În: Hypertension, 2006, vol. 47, p. 45-50.
117. Head G. Central Imidazoline- and α_2-Receptors Involved in the Cardiovascular Actions of Centrally Acting Antihypertensive Agents. În: Annals of the New York Academy of Sciences, 2006, vol. 881, p. 279 - 286.
118. Heining M., Johnson R. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. În: Cleveland clinic journal of medicine, 2006, vol. 73, nr. 12, p. 1059-1064.
119. Helibronn L.K., Campbell L.W. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. În: Current Pharmaceutical Design, 2008, vol. 14, nr. 12, p. 1225-1230.
120. Helminen E.E. şi al. Far from easy and accurate - detection of metabolic syndrome by general practitioners. În: BMC Fam Pract, 2009, nr. 10, p. 76.
121. Hermans M.P. şi al. Quality of life and efficacy of nebivolol in an open-label study in hypertensive patients. the QoLaN study. În: Blood Press Suppl, 2009, nr. 1, p. 5-14

122. Hisatome I. Sweet preference, obesity and genetic polymorphism of leptin and the leptin receptor. În: Hypertension Research, 2008, nr. 31, p. 1055-1056.
123. Hoffman R.P. Metabolic syndrome racial differences in adolescents. În. Curr Diabetes Rev, 2009, vol. 5, nr. 4, p. 259-265.
124. Holman R. The UKPDS: implications for the dyslipidemic patient. În: Acta Diabetologica. 2004, vol. 38, nr. 5, p. 9-14.
125. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. În: Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie, 2008, vol. 70, nr. 3, p. 193-219.
126. Holvoet P. şi al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the Metabolic Syndrome. În: JAMA, 2008, nr. 299, p. 2287-2293.
127. Hossain P. şi al. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge. În: The New England Journal of Medicine, 2007, vol. 356, nr. 3, p. 213-215.
128. Hotamisligil GS: Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. În. Diabetes, 2006, nr. 54, p. S73–S78.
129. Hroussalas G. şi al. Leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin in relation to OGTT in overweight/obese postmenopausal women. În: Maturitas, 2008, nr. 59, p. 339-349.
130. Hwu C. M. şi al. Surogatte estimates of insulin sensitivity in subjects with hypertension. În: J Hum Hypertens, 2007, nr. 21, p. 246-252.
131. Hwu C. Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now? În: Journal of Human Hypertesion, 2007, vol. 21, p. 693-696.
132. Indraratna P.L. şi al. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. În: J Rheumatol, 2009, vol. 36, nr. 12, p. 2842-2843.
133. Ingelsson E. şi al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: The Framingham Offspring Study. În: Circulation, 2007, nr. 116, p. 984-992.
134. Ioachimescu A.G. şi al. Serum uric acid is an independent predictor of

all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease. În: Arthritis and Rheumatism, 2008, vol. 58, nr. 2, p. 623-630.

135. Jacob S. şi al. Effects of Moxonidine vs. Metoprolol on Blood Pressure and Metabolic Control in Hypertensive Subjects with Type 2 Diabetes. În: Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2004, vol. 112, p. 315-322.

136. Janssen I. şi al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). În: Arch Intern Med, 2008, nr. 168, p. 1568-1575.

137. Johnson R.J. şi al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent physiologic alarm signal gone awry in western society? În: Journal of Comparative Physiology, 2009, vol. 179, nr. 1, p. 67-76.

138. Juhan-Vague I. şi al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. În: Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003, vol. 1, nr. 7, p. 1575-1579.

139. Kahn R: Metabolic syndrome. Is it a syndrome? Does it matter. În: Circulation, 2007, nr. 115, p. 1806-1811.

140. Kalra S.P. Disruption in the leptin-NPI link underlies the pandemic of diabetes and metabolic syndrome: new therapeutic approaches. În: Nutrition, 2008, nr. 24, p. 820-826.

141. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. În: Arch Intern Med, 1989, nr. 149, p. 1514-1520.

142. Karelis A.D. şi al. Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the metabolic syndrome in obese postmenopausal women. În: Diabetes Obesity Metab, 2006, nr. 8, p. 336-341.

143. Kathiresan S. şi al. Increased small low-density lipoprotein particle number – a prominent feature of the metabolic syndrome in in the Framingham Heart Study. În: Circulation, 2006, nr. 113, p. 20-29.

144. Kawasaki N. şi al. Survey of relationship between measurement of abdominal circumference and metabolic syndrome on new health check in university. În: Yakugaku Zasshi, 2009, vol. 129, nr. 8, p. 965-974.

145. Kintscher U. şi al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue - a primary event in adipose tissue inflammation and development of obe-

sity-mediated insulin resistance. În: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, nr. 28, p. 1304-1310.

146. Kiwanuka E. și al. Fibrinogen kinetics and protein turnover in hypertension: effects of insulin. În: Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, vol. 19, nr. 11, p. 789-796.

147. Kjeldsen S.E. și al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. În: Journal of Hypertension, 2008, nr. 26: 2064-2070.

148. Knuiman M.W. și al. Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. În: European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2009, vol. 16, nr. 2, p. 235-241.

149. Kobusiak-Prokopowicz M. și al. Impact of nebivolol on levels of serum nitric oxide, plasma von Willebrand factor and exercise stress testing parameters in hypertensive and ischemic heart disease patients. În: Cardiol J, 2008, vol. 15, nr. 2, p. 162-168.

150. Kolak M. și al. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. În: Diabetes 2007, nr. 56, p. 1960-1968.

151. Korhonen P. și al. Glucose homeostasis in hypertensive subjects. În: Hypertension, 2008, vol. 51, p. 945-949.

152. Kosugi T. și al. Uric acid and hypertension: an age-related relationship? În: Journal of Human Hypertension, 2009, vol. 23, p. 75-76.

153. Koumoutsea D. și al. Efects of moxonidine on blood pressure, heart rate, lipids and fasting blood sugar in young patients with the metabolic syndrome. În: Atherosclerosis, 2008, vol. 9 nr 1, p. 250.

154. Kraja A.T. și al. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? În: Nutrition and Metabolism, 2007, nr. 4, p. 28.

155. Krentz A. I., Wong N. D. (With an Introduction by Grundy S. M.) Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. Epidemiology, Assessment and Management. Informa healthcare. New York – London, 2007, 313 p.

156. Krishnan E. și al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among

men without metabolic syndrome. În: Hypertension, 2007, nr. 49, p. 298-303.

157. Lago R. și al. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. În: Cellular Immunology, 2008, nr. 252, p. 139-45.

158. Lago R., Premranjan P., Nesto R. Diabetes and hypertension. În: Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism, 2007, vol. 3, nr. 10, p. 667.

159. Lapointe A. și al. Circulating oxidized LDL is associated with parameters of metabolic syndrome in postmenopausal women. În: Atherosclerosis, 2007, nr. 191, p. 362-368.

160. Lee J.G. și al. Multiple biomarkers and their relative contributions to identifying metabolic syndrome. În: Clinica Chimica Acta, 2009, nr. 408, p. 50-55.

161. Leibowitz A., Grossman E. How to define prehypertension in diabetes/metabolic syndrome. În: Diabetes Care, 2009, nr. 32 supl 2, p. S275-S279.

162. Lima N. și al. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertenssion. În: American Journal of Hypertension, 2009, vol. 22, nr. 1, p. 106-111.

163. Limpawattana P., și al. The Best Criteria to diagnose Metabolic Syndrome in Hypertensive Thai Pacients. În: Journal of the Medical Association of Thailand, 2008, vol. 91, nr. 4, p. 485-490.

164. Lin C.C. și al. The relation of metabolic syndrome according to five definitions to cardiovascular risk factors – a population-based study. În: BMC Public Health, 2009, vol. 9, nr. 1, p. 484.

165. Lin K.P. The relationship between serum uric acid concentration and metabolic syndrome in university freshmen. În: J Nurs Res, 2009, vol. 17, nr. 4. p. 286-292.

166. Lobo R.A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. În: Maturitas, 2008, nr. 60, p. 10-18.

167. Lopez-Alvarenga J.C. și al. Polyunsaturated fatty acids effect on serum triglycerides concentration in the presence of metabolic syndrome components. The Alaska-Siberia Project. În: Metabolism, 2010, vol. 59, nr. 1, p. 86-92.

168. Mananko E. și al. The efficiency of combinations of Enalapril and long-acting Nifedipin and Moxonidine in patients with arterial hypertension and a metabolic syndrome. În: Klin Med (Mosk), 2008, vol. 86, nr. 7, p. 56-61.
169. Manco M. și al. Menopause, insulin resistance, and risk factors for cardiovascular disease. În: Menopause, 2006, nr. 13, p. 809–817.
170. Manrique C., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. În: J Clin Hypertens (Greenwich), 2009, vol. 11, nr. 6, p. 309-315.
171. Mantzoros C. Obesity and diabetes. Totowa. New Jersey: Humana Press, 2006, 555 p.
172. Marsh AJ. și al. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. În: Hypertension, 2003, nr. 42, p. 488-493.
173. Matarese G., Mantzoros C., LaCava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. În: Current Pharmaceutical Design, 2007, vol. 13, nr. 36, p. 3676-3680.
174. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. În: Mol Cell Endocrinol, 2010, vol. 314, nr. 1, p. 1-16.
175. Mavrakanas T. și al. C-peptide and chronic complications in patients with type-2 diabetes and the metabolic syndrome. În: Presse Medicale, 2009, vol. 38, nr. 10, p. 1399-1403.
176. McTigue K. și al. Obesity in Older Adults: A Systematic Review of the Evidence for Diagnosis and Treatment. În: Obesity,. 2006, vol. 14, nr. 9, p. 1485-1497.
177. Medvedev I.N., Gromnatsiĭ N.I. The influence of nebivolol on thrombocyte aggregation in patients with arterial hypertension with metabolic sydrome. În: Klin Med (Mosk), 2005, vol. 83, nr. 3, p. 31-33.
178. Menevșe E. Effect of nebivolol and metoprolol treatments on serum asymmetric dimethlyarginine levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. În: Anadolu Kardiyol Derg, 2008, vol. 8, nr. 1, p. 84.
179. Mertens I., Van Gaal L.F. New International Diabetes Federation (IDF) and National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III (NCEP-ATP III) criteria and the involvement of hemostasis and

fibrinolysis in the metabolic syndrome. În: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, nr. 4, p. 1164-1166.
180. Misra A., Khurana L. The metabolic syndrome in South asians: epidemiology, determinants, and prevention. În: Metab Syndr Relat Disord, 2009, vol. 7, nr. 6, p. 497-514.
181. Misuta E. şi al. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. În: Hypertension Research, 2008, nr. 31, p. 1069-1077.
182. Mittal S. The Metabolic Syndrome in Clinical Practice. Springer-Verbal London Limited, 2008, 259 p.
183. Mombelli G. şi al. Waist-to-height ratio is a highly sensitively index for metabolic syndrome in a Mediterranean population. În: Metabolic Syndrome Related Disorders, 2009, vol. 7, nr. 5, p. 477-484.
184. Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. În: Romanian Journal of Biophysics, 2008, vol. 18, nr. 3, p. 225-236.
185. Moxonidine. În: Australian Prescriber, 2006, vol. 29, p. 25-27.
186. Münzel T., Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. În: J Am Coll Cardiol, 2009, vol. 54, nr. 16. p. 1491-1499.
187. Nakag-Icindic E. şi al. Metabolic syndrome and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients. În: Medicinski Arhiv, 2007, vol. 61, nr. 1, p. 7-10.
188. Nguyen N. şi al. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the national health and nutrition examination survey, 1999 to 2004. În: Journal of the American College of Surgeons, 2008, vol. 207, nr. 6, p. 928-934.
189. Nishimura S. şi al. $CD8^+$ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. În: Nature Medicine, 2009, vol. 15, nr. 8, p. 914-920.
190. Nishimura S., Manabe I., Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. În: Discovery medicine, 2009, vol. 8, nr. 41, p. 55-60.
191. Noto D. şi al. Obesity and the metabolic syndrome in a student cohort from Southern Italy. În: Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, vol. 19, nr. 9, p. 620-625.

192. Oda E. şi al. LDL cholesterol is more strongly associated with metabolic syndrome in Japanese whomen than in men. În: Iternational Medicine, 2009, nr. 48, p. 1607-1614.
193. Oda E. şi al. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men. În: Internal Medicine, 2009, nr. 48, p. 1785-1791.
194. Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. În: Hypertension Research, 2008, nr. 31, p. 1283-1291.
195. Odrowaz-Sypniewska G. Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome. În: Advances in Medical Sciences, 2007, nr. 52, p. 246-250.
196. Ogden CI. şi al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. În: JAMA, 2006, nr. 295, p. 1549–1555.
197. Oğuz A. şi al. Effect of nebivolol and metoprolol treatments on serum asymmetric dimethylarginine levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. În: Anadolu Kardiyol Derg, 2007, vol. 7, nr. 4, p. 383-387.
198. Oka R. şi al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. În: Diabetes Res Clin Pract, 2008, nr. 79, p. 474-481.
199. Onat A. şi al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. În: International Journal of Cardiology, 2009, vol. 135, nr. 2, p. 211-217.
200. Ooi E.M. şi al. Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes. În: Diabetes Research and Clinical Practice, 2009, vol. 85, nr. 3, p. 310-316.
201. Orlov S.V. şi al. Hemorheology and hemostasis in patients suffering from ischemic cerebral stroke and metabolic syndrome. În: Klinicheskaia Meditsina, 2007, vol. 85, nr. 1, p. 40-44.
202. Ouyang F. şi al. Associations of surrogate and direct measures of adiposity with risk of metabolic syndrome in rural Chinese women. În: European Journal of Nutrition, 2009, vol. 48, nr. 6, p. 323-332.
203. Palinski W. şi al. Developmental programming: maternal hypercholesterolemia and immunity influence susceptibility to atherosclerosis. În: Nutrition Reviews, 2007, vol. 65, nr. 12 pt 2, p. 182-187.

204. Parikh R.M., Joshi S.R., Pandia K. Index of central obesity is better than waist circumference in defining metabolic syndrome. În: Metab Syndr Relat Disord, 2009, vol. 7, nr. 6, p. 525-528.
205. Pei W. şi al. Apolipoprotein B is associated with metabolic syndrome in Chinese families with familial combined hyperlipidemia, familial hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia. În: International Journal of Cardiology, 2007, nr. 116, p. 194-200.
206. Pichard C. şi al. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. În: Maturitas, 2008, nr. 60, p. 19-30.
207. Pi-Sunyer F. Obesity and hypertension. În: Obes Manag, 2009, vol. 5, nr. 2, p. 57-61.
208. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? În: Eur Heart J, 2007, nr. 28, p. 2047–2048.
209. Potena L. şi al. Coronary allograft vasculopathy: pathophysiological interaction between the immune system, infections and metabolic syndrome. În: Giornale Italiano di Cardiologia, 2007, vol. 8, nr. 2, p. 73-82.
210. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact and pathophysiology. În: Nutrition in Clinical Practice, 2009, vol. 24, nr. 5, p. 560-577.
211. Ramkumar N. şi al. Lack of synergistic effects of metabolic syndrome and plasma fibrinogen on coronary events and mortality in moderate CKD. În: American Journal of Kidney Diseases, 2007, vol. 49, nr. 3, p. 356-364.
212. Rana J. S. şi alţii. Cardiovascular metabolic syndrome – an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. În: Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007, nr.9, p. 218-232.
213. Reaven G.M.: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? În: Am J Clin Nutr 2006, nr. 83, p. 1237-1247.
214. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. În: Diabetes, 1988, nr. 37, p. 1595-1607.
215. Reddy A., Gajula S., A. Brietzke S. Insulin Secretory and Insulin Resistance Defects in Type 2 Diabetes Mellitus. În: Endocrinology, 2007, vol. 6, nr. 3, p. 1-11.
216. Redon J. şi al. Mechanisms of hipertension in the cardiometabolic syndrome. În: Journal of Hypertension, 2009, nr. 27, p. 441-451.
217. Redon J. şi al. The metabolic syndrome in hypertension: European

society of hypertension position statement. În: Journal of Hypertension, 2008, vol. 26, p. 1891-1900.

218. Renna N. și al. Effect of nebivolol on cardiovascular changes associated with a rat model of insulin-resistance. În: Cell Mol Biol, 2005, vol. 51, nr. 6, p. 531-537.
219. Rho Y.H. și al. Association between serum uric acid and the Adult Treatment Panel III-defined metabolic syndrome: Results from a single hospital database. În: Metabolism, 2008, nr. 57, p. 71-76.
220. Rigo J.C. și al. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly community comparison between three diagnostic methods. În: Arq Brasil Cardiol, 2009, vol. 93, nr. 2, p. 80-86.
221. Ripsin C. The metabolic syndrome: underdiagnosed and undertreated. În: South Med J, 2009, vol. 102, nr. 12, p. 1194-1195.
222. Robinson J.D. și al. Impact of a Pharmaceutical Care Intervention on Blood Pressure Control in a Chain Pharmacy Practice. În: Ann Pharmacother, 2009, vol. 44, nr. 1, p. 88-96.
223. Rogowski O. și al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. În: Cardiovascular Diabetology, 2009, nr. 8, p. 55.
224. Rosolova H. și al. High-sensitivity C-reactive protein and the hypertriglyceridemic waist in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. În: Medical Science Monitor, 2008, vol. 14, nr. 8, p. 411-415.
225. Rosse R. și al. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. În: Hypertens, 2008, nr. 52, p. 865-872.
226. Sabatine MS. și al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. În: Circulation, 2007, nr. 115, p. 1528–1536.
227. Sanjuliani A., De Abreu V., Francischetti E. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. În: The Intern J Clin Pract. 2006, vol. 60, nr 5, p. 621-629.
228. Sarafidis R. A. și al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type 2 diabetes. În: J Hum Hypertens, 2007, nr. 21, p. 709-716.

229. Schmidt A.C. și al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. În: Clin Drug Investig, 2007, vol. 27, nr. 12, p. 841-849.
230. Schneider JG. și al. The metabolic syndrome in women. În: Cardiol Rev, 2006, nr. 14, p. 286-291.
231. Schultz A.B., Edington D.W. Metabolic syndrome in a work place: prevalence, co-morbidities and economic impact. În: Metab Syndr Relat Dis, 2009, vol. 7, nr. 5, p. 459-68.
232. Segura J., Ruilope L.M. Treatment of prehypertension in diabetes and metabolic syndrome: what are the pros? În: Diabetes Care, 2009, nr. 32 supl. 2, p. S284-S289.
233. Semenkovich CF: Insulin resistance and atherosclerosis. În: J Clin Invest, 2006, nr. 116, p. 1813-1822.
234. Shamsuzzaman AS. și al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. În: Circulation, 2004, nr. 109, p. 2181-2185.
235. Shand B.I. și al. Comparison of indices of insulin resistance with metabolic syndrome classifications to predict the development of impaired fasting glucose in overweight and obese subjects: a 3-year prospective study. În: International Journal of Obesity (Lond), 2009, vol. 33, nr. 11, p. 1274-1279.
236. Sharma A., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. În: Journal of Human Hypertension, 2004, vol. 18, p. 669-675.
237. Sharma V., McNeill J.H. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome part four: the systemic perspective – the role of the neuroendocrine and immune systems, and the challenge of integration. În: Curr Vasc Pharm, 2006, vol. 4, nr. 4, p. 349-381.
238. Sjogren P. și al. Autoantibodies against modified apolipoprotein B-100 in relation to low-density lipoprotein size and the metabolic syndrome in otherwise healthy men. În: Metabolism: Clinical and Experimental, 2008, nr. 57, p. 362-366.
239. Sola E. și al. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. În: Clinical Hemorheologi and Microcirculation, 2007, nr. 37, p. 309-318.

240. Solak Y, Atalay H. Nebivolol in the treatment of metabolic syndrome: Making the fat more brownish. Medical Hypotheses, 2010, vol. 74, nr. 3, p. 614-615.
241. Solano Jaurrieta J.J. Metabolic syndrome and aging. În: Rev Esp Geriatr Gerontol, 2009, vol. 44, nr. 6, p. 335-341.
242. Sowers MF. şi al. Changes in body composition in women over 6 years at midlife: ovarian and chronological aging. În: J Clin Endocrinol Metab, 2007, nr. 92, p. 895-901.
243. Stenholm S. şi al. Joint Association of Obesity and Metabolic Syndrome With Incident Mobility Limitation in Older Men and Women Results From the Health, Aging, and Body Composition Study. În: J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, vol. 65A, nr. 1, p. 84-92.
244. Stump G. şi alţii. Effect of Antihypertensive Agents on the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. În: Mayo Clinic Proceedings, 2006, vol. 81, nr. 6, p. 796-806.
245. Sui X. şi al. Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men. În: Metabolism, 2008, vol. 57, nr. 6, p. 845-852.
246. Syamala S., Li J., Shankar A., Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. În: Journal of Hypertension, 2007, vol. 25, nr. 8, p. 1583-1589.
247. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. În: Pharmacology & Therapeutics, 2002, vol. 93, nr. 1, p. 1-35.
248. Takahashi M. şi al. A proposal of combined evaluation of waist circumference and BMI for the diagnosis of metabolic syndrome. În: Endocr J, 2009, vol. 59, nr. 9, p. 1079-1082.
249. Tanko LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. În: Climacteric, 2006, nr. 9, p. 169-180.
250. Tarighi B. şi al. The effects of nebivolol on fibrinolytic parameters in mild and moderate hypertensive patients. În: Can J Cardiol, 2007, vol. 23, nr. 8, p. 651-655.
251. Tchernof A. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. În: Nutr Rev, 2007, nr. 65, p. S24-S29.

252. Tepliakov A.T. și al. Effects of a superselective beta1-adrenoblocker nebivolol on the course of coronary heart disease and insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2 after coronary artery bypass grafting. În: Ter Arkh, 2007, vol. 79, nr. 12, p. 38-43.
253. Termizy H., Mafauzy M. Metabolic syndrome and its characteristics among obese patients attending an obesity clinic. În: Singapore Medical Journal, 2009, vol. 50, nr. 4, p. 390-394.
254. Tugrul A. și alții. An Evaluation of Glucose Tolerance in Essential Hypertension. În: Yonsei Medical Journal, 2009, vol. 50, nr. 2, p. 195-199.
255. Unger R.H. Hyperleptinemia – protecting the heart from lipid overload. În: Hypertension, 2005, nr. 45 p. 1031-1034.
256. Vanuzzo D. și al. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. În: Giornale Italiano di Cardiologia, 2009, vol. 9, nr. 4, supl. 1, p. 6S-17S.
257. Walsh S.J., Dauser-Forrest D. Correlates of weight loss in persons with metabolic syndrome. În: Preventive medicine, 2009, vol. 49, nr. 5, p. 396-401.
258. Wang F. și al. Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese. În: Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disorders, 2009, vol. 19, nr. 8, p. 542-547.
259. Watt M., Steinberg G. Pathways involved in lipid-induced insulin resistance in obesity. În: Future Lipidology, 2007, vol. 2, nr. 6, p. 659-667.
260. Weigelt C. și al. Immune mediators in patients with acute diabetic foot syndrome. În: Diabetes Care, 2009, nr. 32: 1491-1496.
261. Wei-ju L. și al. Cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome by differing criteria. În: Chinese Medical Journal, 2008, vol. 121, nr. 16, p. 1532-1536.
262. Wild S. și al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. În: Diabetes Care, 2004, nr. 27, p. 1047-1053.
263. Wolk R. și al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. În: J Am Coll Cardiol, 2004, nr. 44, p. 1819–1824.
264. Wozniak S. și al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? În: Digestive Diseases and Sciences, 2009, vol. 54, nr. 9, p. 1847-1856.

265. Wu H. şi al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. În: Circulation, 2007, nr. 115, p. 1029-1038.
266. Yan E. şi al. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference. În: Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2008, vol. 6, nr. 1, p. 64-73.
267. Yudkin J.S. Insulin resistance and the metabolic syndrome – or the pitfalls of epidemiology. În: Diabetologia, 2007, nr. 50, p. 1576-1586.
268. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. În: Nat Rev Endocrinol, 2009, vol. 5, nr. 12, p. 673-681.

CURRICULUM VITAE



Date personale

Nume, prenume	**Grib Livi**
Data, locul nașterii	12 iulie 1961, s. Mihoreni, r. Herța, reg. Cernăuți, Ukraina

Studii

1968-1976	Școala primară din satul Mihoreni.
1976-1978	Școala medie din satul Horbova, raionul Herța.
1978-1984	Facultatea de medicină generală, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Republica Moldova. Student.
1984-1985	Spitalul orășenesc și stația de urgență din Tiraspol, Republica Moldova. Medic-internist.
1988-1991	Doctorand la catedra Medicina internă nr. 2 a Facultății de Perfecționare a Medicilor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Chișinău, cu susținerea tezei de Doctor în medicină.
2008-2010	Postdoctorand la catedra Cardiologie a Facultății de Rezidențiat și Secundariat clinic, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Chișinău.

Stagii

1992-prezent	Stagii, perfecționări în Republica Moldova, Ukraina, România și Federația Rusă.

Activitatea profesională (medicală și pedagogică)

1985-1988	Spitalul de circumscripție, secția terapie din s. Lăpușna, raionul Hâncești, Republica Moldova. Medic-internist.
1988-1991	Spitalul Clinic Republican (SCR-1), Secția Cardiologie. Doctorand în cardiologie.
1991-1995	Catedra medicina internă nr. 5 a Facultății medicină generală, la baza SCR-1. Asistent universitar.
1991-prezent	Secția a V-a «Cardiopatie ischemică», Clinica Institutului de Cardiologie. Cardiolog, categorie superioară.

1995-prezent Decanatul Facultăţii de rezidenţiat şi secundariat clinic (FRSC) a USMF. Prodecan.

1995-prezent Catedra medicina internă nr. 2 FPM (din 2003 – catedra cardiologie FRSC) la baza Clinicii Institutului de Cardiologie. Conferenţiar universitar.

1997 Titlul didactic de Conferenţiar universitar (Docent) la Catedra Medicina Internă, conferit prin decizia Comisiei Superioare de Atestare a Republicii Moldova.

1999-prezent Activitate clinică în cadrul tezei de doctor habilitat în medicină cu tema: „Sindromul metabolic: consideraţii etiopatogenetice, clinice, diagnostice şi terapeutice".

1991-prezent Membru al Societăţii Cardiologilor din Republica Moldova, Societăţii Europene de Cardiologie.

Domeniile de activitate ştiinţifică

1988-1991 Doctorand la catedra Medicină internă nr. 2 a FPM a USMF "Nicolae Testemiţanu" din Republica Moldova, Chişinău. Doctorantura a fost finisată cu susţinerea tezei de Doctor în medicină, cu cifrurile 14.00.06. – Cardiologie şi 14.00.36. – Imunologie şi alergologie.

1992 Doctor în ştiinţe medicale, conferit prin decizia Consiliului Ştiinţific (Preşedinte – acad. Liubovi T. Malaia) al Institutului de Cardiologie din Harkov, Ukraina şi confirmat de Comisia Superioară de Atestate a Consiliului de Miniştri din Moscova, Russia în baza susţinerii tezei: „Influenţa efortului psihoemoţional asupra sistemelor imun şi simpatoadrenal la bolnavii cu Cardiopatie ischemică şi angină pectorală".

1993-1998 Comisia Republicană ştiinţifico-metodică de profil „Medicina Internă" a Ministerului Sănătăţii din Republica Moldova. Secretar ştiinţific.

1999-prezent Activitate ştiinţifică în cadrul tezei de doctor habilitat în medicină cu tema: „Sindromul metabolic: consideraţii etiopatogenetice, clinice, diagnostice şi terapeutice".

Participări la foruri științifice internaționale

- Conference of the Balcan Medical Union (Chișinău, 2002);
- Conferința internațională First medical scientific conference for students and young doctors (Pleven, Bulgaria, 2002);
- Congresul Național al Cardiologilor din Federația Rusă. Congresul Cardiologilor din țările CSI, Moscova, 2007.
- Al II-lea Congres Internațional Medical al Studenților și Tinerilor Medici „MedEspera", Chișinău, 2008.
- Primul Congres în Medicina de Urgență din Republica Moldova, în cadrul săptămânii a XXX-a a Uniunii Medicale Balcanice, Chișinău, 2008.
- A 10-a Conferință Internațională Medicală a Studenților, Craiova, 2008.
- Congresul al V-lea al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 2008.

Lucrări științifice publicate - monografii, articole, materiale ale comunicărilor științifice

1989-prezent Peste 93 de lucrări cu participări la conferințe, congrese și alte întruniri republicane și internaționale.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale

2006-2009 Proiecte științifice comune de colaborare (granturi): „Metabolismul lipidic și glucidic la bolnavii cu insulinorezistență" în perioada 2006-2007 cu Federația Rusă (Sankt-Petersburg) și „Mecanismele patofiziologice ale insulinorezistenței și tulburărilor fluxului coronarian la pacienții cu sindrom metabolic" în perioada 2008-2009 cu Belarus (Minsk).

Date de contact

Adresa: Republica Moldova, or. Chișinău, str. N. Testemițanu, 13/2, ap. 5
Telefon: +37322791205; +37322205536; +37379131439.
E-mail: ltgrib@yahoo.com